

The University Library
Leeds

Presented by Professor W. Garstang

STORE
WH 100
BEZ

MEDICAL LIBRARY
STACK


30106 004192638

TRAITÉ

D'HÉMATOLOGIE

TRAITÉ

D'HÉMATOLOGIE

PAR

FERNAND BEZANÇON ET MARCEL LABBÉ

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ
MÉDECIN DES HÔPITAUX

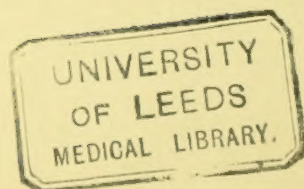
Avec 125 Figures et 9 Planches en couleurs, d'après les Aquarelles de M. Labbé

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1904

603642

21+9



INTRODUCTION

En raison même de son rôle vital, le sang est de tous les milieux de l'économie, celui où l'adaptation des éléments à la fonction est poussée au plus haut degré de perfection, celui qui est le plus capable au point de vue fonctionnel d'assurer le maximum de rendement sous le minimum de volume. Tout concourt à réaliser la perfection du mécanisme : la mobilité même du sang qui le met en contact incessant avec le monde extérieur et avec l'intimité des tissus, l'extrême spécialisation des éléments qui le constituent, la fixité remarquable de sa composition.

Si les physiologistes ont décrit avec complaisance les conséquences du circulus ininterrompu du sang, si dans ces dernières années on a bien montré la fixité de composition du sang, on n'a pas jusqu'ici suffisamment mis en relief le haut degré de spécialisation des éléments constituants qui fait du sang un liquide tout à fait différent des tissus ou des autres humeurs de notre économie.

Tandis que les autres organes de l'économie renferment, à côté de leurs éléments en pleine activité fonctionnelle, des formes de reproduction cellulaire, des cellules embryonnaires, et de nombreuses formes intermédiaires entre les cellules jeunes et les cellules adultes, le sang ne renferme que des formes cellulaires adultes en activité, des éléments fonctionnellement parfaits, mais devenus incapables de reproduction.

Les éléments figurés spécifiques du sang, l'hématie, le leucocyte polynucléaire — car le lymphocyte est proprement une cellule de la lymphe et non une cellule du sang — n'existent en effet dans le sang que sous leur forme de maturité. Ils n'ont même plus la valeur de cellules parfaites ; pour devenir des organites hautement différenciés au point de vue fonctionnel ils ont perdu la qualité primordiale de la cellule, l'aptitude reproductrice : dans le globule rouge,

le noyau a disparu, laissant ainsi la masse entière de l'élément chargée d'hémoglobine, et disponible pour la fonction respiratoire ; dans le globule blanc polynucléé, s'il n'a pas disparu, le noyau a du moins perdu le caractère des noyaux de reproduction, il s'est fragmenté, réduit en petits lobes essentiellement malléables, capables d'assurer les changements incessants de forme de la cellule et sa diapédèse à travers les membranes vasculaires.

Les formes originelles de ces éléments figurés (hématie nucléée, myélocyte granuleux), véritables cellules munies du noyau reproducteur en activité, n'existent pas dans le sang et restent cantonnées dans les organes hématopoïétiques [1], qui ne les laissent passer dans la circulation que lorsqu'elles sont mûres au point de vue fonctionnel. Il en est de même des hématies ou des leucocytes vieillis, usés, déchets de la vie cellulaire devenus inutiles : ils ne séjournent pas dans le sang circulant, mais s'accumulent dans les organes hématopoïétiques, où se font l'hémolyse et la leucolyse qui mettent en liberté les éléments primordiaux nécessaires à l'accomplissement de l'hématopoïèse ou de la leucopoïèse. Les formes jeunes, comme les formes vieilles, ne serviraient, en effet, qu'à surcharger inutilement la masse sanguine, sans profit fonctionnel.

Le plasma possède de même un haut degré de spécialisation : les albumines particulières qui le constituent sont aussi différentes des matières albuminoïdes qui résultent de la digestion des aliments qu'elles le sont des albuminoïdes qui forment nos tissus, sans qu'on puisse surprendre le moment ni la cause de ces mutations.

Le sang ne nous apparaît donc pas, ainsi qu'on le représente souvent, comme un tissu propre dans lequel s'accomplissent des édifications cellulaires et où l'on retrouve des éléments à divers stades de leur évolution, mais comme un liquide qui ne renferme dans sa masse que des éléments formés en dehors de lui et qui n'y ont

[1] Si certains hématologistes ne veulent pas accepter comme démontrée l'origine extra-sanguine des cellules du sang et le rôle des organes hématopoïétiques dans leur formation, c'est qu'ils cherchent dans le sang même des formes intermédiaires entre les éléments figurés du sang et les cellules mères des organes hématopoïétiques ; or, ces formes de transition ne se trouvent pas dans le sang, elles ne se voient que dans les organes hématopoïétiques ; ce n'est qu'après l'achèvement des transformations cellulaires, quand la différenciation est parfaite, que les cellules filles devenues adultes sont déversées dans le sang.

pénétré qu'arrivés à leur forme parfaite, aptes à remplir leur fonction physiologique. Ce liquide vecteur n'est cependant pas un simple liquide passif de sécrétion, car, en vertu d'un mécanisme régulateur dont nous commençons à comprendre le fonctionnement, malgré les échanges continuels dont il est l'objet soit avec le monde extérieur, soit avec les tissus, le sang constitue, au point de vue physiologique, un véritable milieu organique autonome, possédant une fixité de composition remarquable.

C'est d'abord la masse du sang qui, à l'état physiologique, ne subit que des variations minimes et passagères; c'est le nombre des globules rouges et celui des globules blancs qui présentent chez l'individu sain des proportions remarquablement fixes et très peu influencées par les diverses conditions physiologiques; c'est la proportion même de chacune des variétés de globules blancs, qui oscille en d'étroites limites, réalisant un véritable état d'équilibre leucocytaire (Leredde et Loeper); ce sont enfin les éléments du plasma qui se retrouvent en quantité constante : la fibrine, qui est toujours de 4,05 p. 1000 environ ; les diverses matières minérales du sérum, le chlorure de sodium en particulier, dont le taux oscille toujours au voisinage de 5,5 p. 1000; c'est enfin, traduisant globalement cette fixité individuelle des divers éléments, la fixité de la concentration moléculaire du sérum, dont le point cryoscopique oscille toujours au voisinage de — 0°,56.

Dans les conditions physiologiques, l'équilibre des divers éléments du sang se rétablit aussitôt, lorsqu'une cause accidentelle l'a momentanément troublé ; si, comme l'a montré Grawitz, sous l'influence du froid ou du chaud, il se produit une hyperglobulie ou une hypoglobulie dues au degré plus ou moins marqué de la concentration sanguine, tenant à la vaso-constriction ou à la vaso-dilatation, l'équilibre se rétablit rapidement; si certaines conditions physiologiques, telles que la digestion, augmentent pendant quelques heures le nombre des globules blancs, la perturbation est passagère et le nombre des leucocytes revient rapidement à la normale ; de même, l'absorption de boissons abondantes, la sudation ne modifient que d'une façon très légère et très passagère la concentration du sérum.

La tendance au rétablissement de l'équilibre des diverses parties du sang est telle, que les perturbations même les plus brutales, n'aboutissent qu'à des modifications transitoires de la composition du sang. Une demi-heure après une saignée, deux à cinq jours après une transfusion, le sang a récupéré son volume primitif. Fait-on à un chien des prises successives de sang et lui réinjecte-t-on dans les vaisseaux le sang après l'avoir défibriné, la proportion de fibrine du sang reste la même, alors qu'au cours des saignées successives, on a cependant soustrait à l'organisme une quantité de fibrine égale à celle du sang total.

Une alimentation exclusivement acide, ou des injections de substances alcalines n'entraînent pas davantage de modification persistante dans l'alcalinité normale du sérum.

L'injection de solutions hypertoniques ou hypotoniques ne détermine qu'un trouble passager de la concentration moléculaire du sérum qui se rétablit aussitôt. De tous les équilibres considérés dans le sang, celui même qui se reconstitue le plus rapidement est cet équilibre de concentration moléculaire : en trois heures, d'après Achard et Loeper, il se rétablit, alors que les équilibres chimique et cellulaire sont encore profondément troublés. Dans le maintien de cette concentration moléculaire, dont l'équilibre est peut-être le plus nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, les matières albuminoïdes, qui n'ont qu'un faible équivalent osmotique, interviennent à peine en comparaison des matières salines et en particulier du chlorure de sodium qui, grâce à sa solubilité, à sa diffusibilité, à la petitesse de ses molécules, nous apparaît comme le véritable régulateur de la pression osmotique.

La constance de l'équilibre des diverses parties constituantes du sang est bien remarquable, si l'on songe à la multitude des causes qui viennent à chaque instant troubler cette harmonie. Elle s'explique si l'on admet que le sang est en relation intime et en échange continuel avec les divers organes de l'économie : avec les organes hématopoïétiques, dans lesquels la production cellulaire est réglée de façon à mettre en liberté, à chaque instant, exactement le nombre de cellules nécessaires pour remplacer celles qui se détruisent, afin que la proportion relative reste la même ; avec les tissus et les

divers émonctoires qui règlent, par le moyen de l'osmose, la proportion de l'eau et des substances en dissolution dans le sérum.

Les échanges osmotiques se font en tous points du réseau circulatoire, mais particulièrement au niveau des émonctoires : les uns, comme le rein, ayant tendance à diminuer la concentration du sang, car ils lui enlèvent proportionnellement plus de molécules dissoutes que d'eau (la concentration moléculaire de l'urine étant plus élevée que celle du sérum) ; les autres, comme le poumon, tendant au contraire à augmenter la concentration du sang, car ils éliminent proportionnellement plus d'eau que de substances dissoutes.

Quant aux échanges qui se font par osmose entre le sang et la lymphe interstitielle du tissu conjonctif, le sens en est variable suivant les conditions physiopathologiques : tantôt c'est un appel d'eau qui se fait des tissus vers le sang, lorsque la concentration moléculaire du sang s'élève ; tantôt c'est au contraire l'eau qui passe du sang dans les tissus interstitiels pour dissoudre le chlorure de sodium accumulé et produire les œdèmes, lorsque, comme l'ont montré Widal, Lemierre et Javal, au cours des néphrites aiguës, la déchloruration physiologique par le rein n'est plus possible.

Cette tendance remarquable à rétablir sans cesse son équilibre physiologique, est une notion qu'il faut toujours avoir présente à l'esprit lorsqu'on se livre à des recherches sur le sang ; elle nous rappelle qu'il ne faut pas s'attendre à trouver dans le sang les premiers indices des perturbations pathologiques de notre organisme. On voit en effet que des microbes, ou des corps toxiques, la strychnine par exemple, introduits dans le sang, sont rapidement éliminés de la circulation : les premiers sont arrêtés par le poumon, le foie ou la rate, les seconds se fixent sur les organes sensibles à la variété de poison injecté ; de telle sorte que l'examen du sang est incapable de révéler l'infection ou l'intoxication.

Il en est de même lorsqu'au cours de certains états pathologiques, l'insuffisance fonctionnelle de l'émonctoire rénal amène la rétention dans l'organisme de diverses substances éliminées à l'état physiologique par le rein ; il avait semblé, *a priori*, que la diminution de ces matériaux dans les urines devait avoir pour corollaire leur rétention dans le sérum et que la comparaison des deux liquides

pouvait apporter des notions utiles au point de vue du diagnostic. Si la recherche de la toxicité comparée du sérum et de l'urine, si celle de la cryoscopie de ces deux liquides ont fourni des résultats intéressants, ces méthodes n'ont cependant pas donné tout ce qu'on attendait d'elles. Leur échec partiel s'explique par cette notion de la tendance du sang à revenir à son équilibre physiologique : sans doute les substances toxiques trouvant les émonctoires fermés se sont bien accumulées dans le sang, mais elles n'ont fait le plus souvent que traverser ce milieu inhospitalier, qui a cherché à s'en défaire et les a fixées dans les viscères et le tissu cellulaire.

Le passage de ces substances dans le sang n'est que transitoire, il se fait par décharges : à moins que l'examen du sérum n'ait porté précisément au moment de celles-ci, il ne révèle le plus souvent aucune modification dans l'état humoral.

Si le haut degré de spécialisation des éléments du sang et sa fixité de composition font de ce liquide au point de vue physiologique un milieu autonome, il n'en reste pas moins vrai que le sang n'est pas un véritable tissu, mais un composé d'éléments étrangers formés en dehors de sa masse et qu'il ne fait que véhiculer. Il ne saurait donc être question, comme on le dit souvent, de maladies propres du sang. Les prétendues maladies du sang ne sont, en réalité, que des maladies des organes hématopoïétiques, comme c'est le cas pour la leucémie, ou des syndromes hématologiques, traduisant les altérations de ces organes, comme c'est le cas pour la chlorose et l'anémie pernicieuse.

L'intérêt de l'examen du sang vient précisément de ce que ce liquide reflétant l'état des organes hématopoïétiques, on fait par son étude de l'anatomie pathologique *in vivo*.

* * *

L'étude du sang n'a pas seulement aujourd'hui un intérêt spéculatif, elle prend chaque jour une place de plus en plus importante dans la clinique ; si, exception faite pour la leucémie, on ne peut, comme on l'avait espéré tout d'abord, déduire le diagnostic des maladies de leur

seule formule sanguine, du moins peut-on tirer de cette étude un appoint assez considérable au diagnostic, pour qu'aujourd'hui, en présence d'un problème clinique difficile à résoudre, on n'ait plus le droit de négliger ce mode de recherche.

Les travaux de ces dernières années ont, d'ailleurs, singulièrement étendu le domaine de l'hématologie et nous possédons aujourd'hui un certain nombre de données qu'on peut considérer comme définitivement acquises.

Les anciens avaient déjà reconnu tout l'intérêt qui s'attache à l'étude du caillot et de l'épaisseur de la couenne ; Hayem et ses élèves, Bensaude, Lenoble, ont érigé en méthode l'examen de la coagulation du sang : au point de vue macroscopique, ils ont montré l'importance de la durée de la coagulation, du mode de rétraction du caillot ; la coagulation lente et l'irrétractilité du caillot, lorsqu'elles sont accompagnées de diminution des hématoblastes, sont des signes de purpura hémorragique, caractérisent l'état hémorragipare et font redouter de nouvelles hémorragies.

L'examen microscopique du mode de coagulation du sang frais dans la cellule à rigole établit, comme l'ont montré Hayem, Gilbert et Lion, une base de classification des maladies : le réticulum fibrineux est serré et abondant dans les maladies phlegmasiques, comme la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu ; très peu marqué au contraire dans la fièvre typhoïde et la granulie ; il y a là les éléments d'un fibrino-diagnostic.

L'étude de l'alcalinité du sang, malgré les nombreuses recherches auxquelles elle a donné lieu, n'a encore conduit à aucun résultat pratique, ce qui tient sans doute à ce qu'elle résulte de conditions beaucoup trop complexes, ainsi que l'ont montré les analyses de H. Labbé ; la seule notion théorique intéressante qui semble s'en dégager est celle de la diminution de l'alcalinité pendant les infections et de son augmentation lorsque l'infection guérit et que se constitue l'état d'immunité.

L'analyse chimique, dont nous avons vu tout l'intérêt au point de vue de la notion de l'équilibre hématique, n'a pas donné d'applications pratiques, à cause des difficultés même de la technique. Les recherches récentes n'ont pas confirmé l'importance que Garrod avait attachée à l'épreuve du fil pour le diagnostic de la goutte.

On ne saurait, par contre, trop insister sur l'utilité de l'examen bactériologique du sang : dans le domaine de la parasitologie, il a mis en évidence l'importance des parasites animaux du sang. Le rôle de l'hématozoaire du paludisme, de la filaire, est déjà bien établi chez l'homme; celui du piroplasma, des trypanosomes, qui semblaient tout d'abord n'intéresser que la Médecine vétérinaire, paraît aujourd'hui devoir être étendu à la Pathologie humaine, ainsi que l'ont montré les recherches récentes sur la maladie du sommeil.

Dans le domaine de la bactériologie proprement dite, alors que même dans ces toutes dernières années, il était encore de tradition en Pathologie humaine de considérer comme exceptionnelle la présence de microbes pathogènes dans le sang, une technique nouvelle a révélé l'existence de bactéries dans la circulation générale au cours des maladies où la septicemie avait jusque là passé inaperçue ; les travaux de J. Courmont et Lesieur, de Busquet, de Widal et Lemierre, ont montré la présence constante du bacille d'Eberth dans le sang des typhiques et l'utilité de la culture du sang au point de vue du diagnostic dans certains cas de fièvre typhoïde où la réaction de Widal n'est pas encore apparue. En dehors des cas de septicémie proprement dite, l'analyse bactériologique du sang a révélé le rôle de ce liquide dans la dissémination des germes pathogènes, et a montré que beaucoup d'infections viscérales, en apparence locales et primitives, ne sont cependant que des déterminations secondaires d'une infection générale. La circulation sanguine a servi de voie d'apport aux germes pathogènes ; mais, en raison même des propriétés défensives du sang, ceux-ci n'ont fait que traverser la circulation générale pour se localiser sur les viscères.

Les travaux de Hayem, Malassez, Laache et autres, avaient déjà établi l'importance de la numération des globules rouges et du dosage de la quantité d'hémoglobine pour la classification des anémies.

Hayem avait déjà montré la signification de l'augmentation de la valeur globulaire pour le diagnostic des anémies pernicieuses; Quincke, Hayem avaient fait ressortir l'intérêt des déformations globulaires (poïkilocytose) pour le diagnostic des anémies graves (anémies des cancéreux, anémies pernicieuses). On s'est surtout

attaché depuis à l'étude plus délicate des altérations globulaires : Gabritchewsky signale la polychromatophilie et la réaction basophile des hématies dans les anémies, caractère qui appartient aux hématies jeunes et indique une rénovation cellulaire active. Grawitz, Sabrazès signalent des granulations basophiles dans le corps des hématies et insistent sur la valeur de leur constatation pour le diagnostic de l'intoxication saturnine.

Tout en ne s'accordant pas sur la signification exacte des hématies nucléées, tous les hématologistes s'entendent pour reconnaître que leur constatation dans le sang indique toujours une perturbation profonde de l'hématopoïèse, et que ce passage de formes jeunes, qui restent habituellement dans les organes hématopoïétiques, est l'indice d'une rénovation hématique hâtive ou désordonnée. Ehrlich, Engel ont particulièrement insisté sur la signification différente, au point de vue pronostique, du passage des formes normales (normoblastes), et des formes anormales (mégaloblastes) ; l'existence de ces mégaloblastes dans le sang, correspondant à une dégénérescence mégaloblastique de la moelle des os, est, pour eux, le principal caractère de l'anémie pernicieuse. Il ne faut cependant pas exagérer l'importance pronostique de l'essaimage des hématies nucléées dans le sang ; on doit se souvenir que ces cellules peuvent y apparaître, transitoirement et en petit nombre, à la suite des hémorragies et au cours des états infectieux.

La notion des hyperglobulies a permis de constituer dans ces dernières années un chapitre nouveau de l'hématologie. Vaquez avait déjà signalé l'hyperglobulie dans les cyanoses congénitales ; avec Quiserne il a depuis montré la fréquence des hyperglobulies chez les cardiaques cyanotiques et mis en lumière la valeur pronostique de ce symptôme ; l'association de l'hyperglobulie, de la cyanose et de certaines splénomégalies tuberculeuses a été établie par les observations de Rendu et Widal, Moutard-Martin et Lefas, Türck ; nous-mêmes avons montré l'existence de l'hyperglobulie chez les sujets atteints d'affections dyspnéisantes chroniques. L'ensemble de ces constatations nous permet d'envisager l'hyperglobulie comme un processus de défense contre l'insuffisance de l'hématose.

Si tous les hématologistes ont confirmé les observations de P. Bert

et de Viault sur l'hyperglobulie des altitudes, par contre, on discute encore, sur le mécanisme de cette hyperglobulie, que les uns attribuent à des changements dans la répartition globulaire, d'autres à une modification de la concentration du sang, d'autres à une division des globules, d'autres encore à une hypergénèse véritable.

Nous avons montré qu'il ne faut pas attacher à la numération des globules rouges une valeur absolue dans l'estimation des états anémiques; il est un facteur dont l'importance a été trop négligée jusqu'ici et sur lequel Grawitz et Loeper ont insisté récemment : ce sont les phénomènes de dilution et de concentration sanguine et les variations de la masse du sang. Certains individus doivent être considérés comme anémiques, bien qu'ayant un nombre normal de globules par millimètre cube, parce que la masse totale de leur sang est diminuée ; ce sont des oligémiques. Nous avons établi l'importance de ces dilutions dans certains cas, chez des brightiques œdématiés par exemple, et la réalisation possible du syndrome de l'anémie pernicieuse par dilution progressive du sang.

Hayem, Malassez, etc., avaient fait voir le grand intérêt de l'étude de l'hémoglobine par la méthode chromométrique et spectroscopique. Hénocque a appliqué la méthode spectroscopique au dosage de l'hémoglobine et fourni ainsi un moyen d'étudier en même temps la quantité et la qualité de l'hémoglobine : il a montré qu'on pouvait observer la transformation de l'hémoglobine dans les tissus vivants, et a tiré de l'étude de la rapidité avec laquelle se fait la réduction de l'hémoglobine dans l'organisme un moyen d'apprécier le besoin des tissus pour l'oxygène, l'activité des oxydations organiques.

Les nombreuses recherches sur l'action des agents hémolytiques, chimiques, bactériens, humoraux, venus de l'extérieur ou formés dans l'organisme, ont eu pour résultat de nous faire saisir le mécanisme complexe des hémoglobinuries; mais il n'est pas encore possible, comme l'a montré Pagniez, d'en tirer des déductions pratiques.

L'application par Hamburger des lois de l'osmose à l'étude de la résistance globulaire avait semblé devoir permettre de saisir le mécanisme de certaines anémies par altérabilité, par défaut de résistance des globules rouges ; les recherches de cet auteur, ainsi que

celles de Vaquez et Ribierre, de Viola, etc., n'ont guère abouti qu'à démontrer l'augmentation de résistance des globules dans l'ictère et n'ont mené jusqu'ici à aucune application pratique.

L'étude du globule blanc fut tout d'abord délaissée au profit de celle du globule rouge qui, longtemps, occupa seul les hématologistes. Bien que Virchow eut, dès 1845, révélé l'importance de l'examen du sang pour le diagnostic de la leucémie, il faut en arriver aux travaux de Hayem, de Malassez, pour voir étudiées les leucocytoses des maladies infectieuses et du cancer.

Ce n'est guère même que dans ces toutes dernières années, à la suite des travaux de Metchnikoff et d'Ehrlich, qu'on s'inquiète des variations de l'équilibre leucocytaire et que l'étude du globule blanc prend en hématologie clinique la place qu'elle mérite.

Türck, Stiénon, Rieder, Leredde, Chantemesse, Besredka, Achard et Loeper, E. Weil, Courmont et Montagard, etc., fouillent dans ses détails les plus minutieux la formule hémoleucocytaire des états infectieux.

Nous-mêmes, cherchons à faire la synthèse de ces notions éparses et à en dégager quelques lois générales : l'hyperleucocytose polynucléaire est la réaction banale mise en jeu par l'organisme chaque fois qu'une infection (telles les infections dues aux microbes autochtones) nécessite par son acuité un effort précoce et rapide ; la mononucléose caractérise les maladies spécifiques, chacune de celles-ci apportant d'ailleurs en raison même de sa spécificité une variante dans la formule. Cette constatation de la mononucléose, comme formule des maladies spécifiques qui, telles la fièvre typhoïde, la variole, s'accompagnent d'une immunité durable, nous a conduit à établir un rapport étroit entre la mononucléose du sang et la constitution de l'état d'immunité.

De nombreux travaux montrent que l'étude de la formule hémoleucocytaire au cours des infections n'a pas qu'un intérêt purement spéculatif, mais aussi un intérêt pratique, pour le diagnostic clinique de certains cas difficiles de fièvre typhoïde, de variole par exemple, et surtout pour le diagnostic des suppurations chirurgicales, en particulier de l'appendicite.

La valeur pronostique de la formule hémoleucocytaire n'est pas moindre, comme nous l'avons montré : une hyperleucocytose avec polynucléose d'intensité moyenne est en rapport avec une forme morbide de gravité moyenne ; elle indique un organisme qui se défend. Une hyperleucocytose et une polynucléose excessives ont une signification fâcheuse ; elles indiquent en général une infection tenace, intense, qui sollicite des efforts réactionnels violents de la part de l'organisme. La leucopénie est un signe de gravité extrême. La disparition des leucocytes éosinophiles de la circulation indique la persistance de l'infection ; leur réapparition ou leur augmentation a la valeur d'un véritable stigmate de convalescence.

L'étude de la formule hémoleucocytaire ne rend pas les mêmes services au cours des maladies infectieuses chroniques, en particulier de la tuberculose pulmonaire ; malgré de très nombreuses recherches, il est impossible de fixer la formule de la maladie. Celle-ci est variable, non seulement selon les périodes, selon les formes, mais, semble-t-il aussi, selon l'état de nutrition du tuberculeux (d'Œlsnitz) ; cependant la constatation de l'éosinophilie aurait encore ici la même valeur que dans les maladies aiguës : sa disparition s'observerait dans les formes en évolution ou dans les formes sévères et sa persistance lorsqu'il y a conservation d'un bon état général.

La formule hémoleucocytaire fournit encore des renseignements intéressants dans les infections cutanées, les intoxications, les maladies parasitaires. Une notion capitale domine ici toutes les autres : l'importance de l'éosinophilie. La constatation d'une éosinophilie considérable dans le sang, en dehors de l'existence des dermatoses, est presque toujours un signe de la présence de parasites dans l'économie, en particulier dans le tube digestif.

Depuis le jour où Virchow, par l'examen du sang, a marqué la place de la leucémie dans la nosographie, la description de cette maladie s'est chaque jour précisée. Grâce aux travaux d'Ehrlich, nous en connaissons bien aujourd'hui les diverses formes chroniques, la leucémie lymphatique et la leucémie myélogène, et nous savons les distinguer de l'anémie pseudo-leucémique infantile, des pseudo-leucémies, de la tuberculose et du sarcome des organes hématopoïétiques.

L'examen du sang a encore permis à Fränkel, Gilbert et Weil, de définir une forme aiguë de la maladie, la lymphémie.

L'étude des formules hémoleucocytaires du sang a eu une conséquence indirecte d'une grande importance pratique ; elle a conduit Widal et Ravaut à étudier les formules leucocytaires des épanchements séreux et séro-fibrineux et à en tirer la méthode du cytodiagnostic.

En même temps que s'établissaient les formules hémoleucocytaires des divers états pathologiques, l'étude cytologique des organes hématopoïétiques à l'état physiologique et leur mode de réaction dans les infections humaines et expérimentales, dans les anémies et dans la leucémie, étaient l'objet de nombreuses recherches. Nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude du ganglion lymphatique et avons montré que, conformément à l'opinion de Flemming, d'Ehrlich, cet organe devait être considéré avant tout comme un organe lymphoïde, ne jouant aucun rôle important dans la formation des leucocytes polynucléaires et des hématies.

Roger et Josué, Dominici étudient les réactions de la moelle osseuse, et confirment le rôle d'organe myéloïde, que lui avaient attribué déjà les travaux de Neumann, d'Ehrlich, etc.

L'étude cytologique de la rate soulève plus de controverses. Si, comme nous l'avons montré, dans la plupart des infections humaines et expérimentales, cet organe se comporte à la manière du ganglion lymphatique, on voit dans des infections spéciales et dans certains états anémiques, apparaître dans les mailles de la pulpe des cellules analogues à celles de la moelle osseuse, des hématies nucléées et des myélocytes. Cette fonction, entrevue déjà par l'un de nous dans sa thèse, a été solidement établie par Dominici.

Pour cet auteur, il n'est pas exact de dire avec Ehrlich qu'il existe deux catégories d'organes, les organes lymphoïdes représentés par la rate et les ganglions, les organes myéloïdes représentés par la moelle osseuse ; il est préférable d'admettre l'existence de deux tissus, le tissu lymphoïde et le tissu myéloïde, qui, mélangés dans tous les organes hématopoïétiques de l'embryon, se différencient chez l'adulte dans des organes déterminés, tout en persistant

à l'état latent dans les autres ; certains états pathologiques, ramenant pour ainsi dire les organes hématopoïétiques à l'état embryonnaire, nous montrent de nouveau côte à côte les deux tissus.

La connaissance précise des propriétés du sérum du sang est véritablement l'œuvre de ces dernières années.

Hayem et Lenoble, Gilbert et Herscher, etc., montrent tout l'intérêt clinique de la recherche comparative du pigment biliaire et de l'urobiline, dans les urines et dans le sérum ; Gilbert et Lereboullet insistent particulièrement sur les manifestations cliniques de l'ictère acholurique, de la cholémie.

Les travaux de Bouchard, de Rommo, de Charrin et Roger, de Mairet et Bosc, de Widal et Lesné, etc., font connaître les variations de toxicité du sérum sanguin dans les divers états pathologiques.

La cryoscopie du sérum n'a pas donné au point de vue clinique tous les résultats qu'on en avait attendus ; elle reste néanmoins une méthode intéressante qui nous sert à pénétrer le mécanisme des échanges osmotiques.

Sous l'influence des recherches de Buchner, d'Ehrlich et Morgenroth, de Metchnikoff, de Bordet, l'étude des propriétés biologiques du sérum a pris un grand essor.

Sans parler de la sérothérapie et pour rester sur le terrain de l'hématologie, la connaissance des propriétés bactéricides, cytolytiques, agglutinantes, précipitantes des humeurs des animaux vaccinés a abouti à la découverte de méthodes d'investigation, dont le laboratoire et la clinique ont singulièrement profité.

L'épreuve de l'agglutination, proposée par Pfeiffer pour le diagnostic du vibrion cholérique et des pseudo-vibrions, reste dans un grand nombre de cas le meilleur critérium que nous ayons aujourd'hui pour définir une espèce microbienne. L'observation du développement de la propriété agglutinante dans le sérum des malades, au cours même de l'état infectieux, a conduit Widal à la découverte d'une nouvelle méthode de diagnostic des maladies infectieuses, le sérodiagnostic.

La réaction précipitante observée par Bordet et Tchistowitch, a été utilisée par Uhlenluth pour le diagnostic de l'origine des taches

de sang dans les recherches médico-légales, par Schultze pour la différenciation des divers laits, par Leclainche et Vallée pour celle des albumines urinaires.

A la suite de la découverte des propriétés cytolytiques du sérum des animaux préparés par des inoculations de cellules, on avait espéré trouver dans ces sérums des agents thérapeutiques utilisables pour le traitement du cancer, de la leucémie et même un moyen de lutter contre le vieillissement des organes. Les recherches entreprises n'ont pas été jusqu'ici susceptibles d'applications pratiques.

*
* *

Tel est, rapidement esquissé, le bilan scientifique et pratique de l'Hématologie.

Le caractère des recherches modernes qui ont pour objet, non plus la description purement anatomique, mais le fonctionnement physiologique du sang et des humeurs, marque une tendance de la Médecine à abandonner l'organicisme d'hier pour revenir, selon l'expression de Landouzy, à un humorisme et à un vitalisme rajeunis, capables de fournir à la Clinique la révélation des processus de défense, de guérison, de vaccination.

Parmi les espérances conçues dans l'enthousiasme de la première heure, beaucoup n'ont pas été réalisées ; mais, si certaines recherches nous semblent à l'heure présente dénuées de tout intérêt pratique, il ne faut pas cependant les taxer d'inutiles et en abandonner la poursuite. En matière scientifique, les plus grandes découvertes découlent souvent de recherches exclusivement théoriques ; l'histoire de la Sérothérapie est là pour le démontrer, et il est bon de se souvenir que cette merveilleuse méthode thérapeutique est née des discussions, en apparence purement spéculatives, soulevées par le problème de l'Immunité.

PUBLICATION DES AUTEURS SUR L'HÉMATOLOGIE ET LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

F. Bezançon. Maladies de la rate. *Manuet de méd.* de Debove et Achard, t. V. Rueff, édit. — *De la rate dans les maladies infectieuses*, Thèse Paris 1895, Steinheil, édit. ; — Revue générale, *Gaz. des hôpitaux*, 1895.

F. Bezançon (en collaboration avec Leredde). Les différentes espèces cellulaires du tissu conjonctif et du sang. *Presse médicale*, 23 nov. 1898.

F. Bezançon. Maladies du système lymphatique, in *Traité de médecine* de Brouardel et Gilbert, tome VI.

F. Bezançon et M. Labbé. Infections ganglionnaires expérimentales. *Bulletin de la Société de biologie*, 26 mars 1898.

— Recherches sur la structure des ganglions lymphatiques. *Bulletins et mémoires de la Société anatomique*, mai 1898.

— Effet comparé de l'action sur les ganglions, du bacille et de la toxine diphtériques. *Bulletin de la Société de biologie*, 7 mai 1898.

Marcel Labbé. *Etude des ganglions lymphatiques dans les infections aiguës.* Thèse Paris, 1898.

F. Bezançon et M. Labbé. Etude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mai 1898.

M. Labbé et M. G. Jacobson. Note sur un cas d'adénie. *Revue de médecine*, 10 août 1898.

F. Bezançon et V. Griffon. Pouvoir agglutinatif du sérum dans les infections expérimentales et humaines à pneumocoques. *Soc. de Biologie*, 5 juin 1897 ; *Presse médicale*, 17 juillet 1897 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900.

F. Bezançon et M. Labbé. Anatomie et physiologie des ganglions lymphathiques. *Bulletin et Mémoires de la Société anatomique*, 27 mai 1898 et *Presse méd.*, 15 février 1899.

M. Labbé. Réaction ganglionnaire différente dans deux cas d'infection par le streptocoque. *Bull. de la Société anatomique*, janvier 1899.

F. Bezancon et M. Labbé. Réaction des ganglions lymphatiques au voisinage des cancers. *Bull. de la Société anatomique*, avril 1899.

M. Labbé (en collaboration avec M. Soupault). Etude sur les altérations et le rôle des ganglions lymphatiques dans le cancer épithélial. *Revue de médecine*, janvier et février 1899.

M. Labbé. Présence des cellules éosinophiles dans un cancer de l'estomac et dans les ganglions correspondants. *Bull. de la Société anatomique*, janvier 1899.

F. Bezançon et M. Labbé. Essai sur l'anatomie pathologique et la pathogénie du lymphadémone ganglionnaire. *Congrès de médecine de Lille*, août 1899, et Mémoire présenté pour le prix Daudet à l'Académie de médecine, 1899.

F. Bezançon et V. Griffon. Lymphadénie ganglionnaire métatypique. *Bull. Soc. anat.*, juin 1899.

M. Labbé. Lymphadénie typique généralisée à début ganglionnaire. *Bull. de la Société anatomique*, 30 juin 1899.

F. Bezançon et Clerc. Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur. *Bull. Soc. anat.*, juin 1899.

F. Bezançon (en collaboration avec P. Berger). Tuberculose ganglionnaire pseudo-lymphadémique. *Bull. Acad. de Méd.*, 25 juillet 1899.

F. Bezançon et Clerc. Leucémie aiguë. *Bull. Soc. anat.*, juillet 1899.

M. Labbé et Ch. Lévi-Sirugue. Recherches sur la structure des amygdales, *Bull. de la Société anatomique*, juillet 1899.

— Sur quelques cas d'hypertrophie amygdalienne. *Bull. de la Société anatomique*, novembre 1899.

— Sur les lésions de l'amygdale dans la tuberculose. *Bull. de la Société anatomique*, novembre 1899.

M. Labbé et Lévi-Sirugue. Structure et physiologie de l'amygdale palatine. *Presse médicale*, 7 mars 1900.

M. Labbé. Hémochromatose et diabète bronzé. *Journal des praticiens*, 2 juin 1900.

— Des variations, de la quantité d'oxyhémoglobine du sang chez les nourrissons traités par les injections de sérum artificiel. *Revue de médecine*, 10 décembre 1900.

M. Labbé (en collaboration avec M. Soupault). Etude sur les altérations et le rôle des ganglions lymphatiques dans le cancer épithélial. *Revue de médecine*, 10 février 1900.

M. Labbé. Action chimique des microbes sur le sang. *Compte-rendu de la Société de biologie*, 10 août 1900.

— La prétendue fièvre ganglionnaire. *Presse médicale*, 17 avril 1901.

M. Labbé et Georges Bertin. Des réactions ganglionnaires chez les enfants. *Congrès d'obstétrique et de pédiatrie de Nantes*, septembre 1901, et *Presse médicale*, 29 janvier 1902.

M. Labbé et J. Castaigne. Examen du liquide céphalo-rachidien dans deux cas de méningite cérébro-spinale terminée par la guérison. *Société médicale des Hôpitaux*, 29 mars 1901.

F. Bezançon. Le sang et les organes hématopoïétiques. *Arch. génér. de médec.*, 1900 et 1901.

F. Bezançon et M. Labbé. Le sang dans les maladies. *Archives générales de médecine*, juin 1902.

M. Labbé. Les variations de l'alcalinité du sang. *Presse médicale*, 18 octobre 1902.

F. Bezançon et M. Labbé. Les leucocytoses dans les maladies infectieuses. *Presse medicale*, 8 novembre 1902.

M. Labbé. Rôle des leucocytes dans l'absorption de l'iode. *Soc. de biol.*, 28 juin 1902.

— L'examen du sang peut-il servir au diagnostic du cancer? *Journal des praticiens*, 31 mai 1902.

— Les faux anémiques. *Journal des praticiens*, 20 septembre 1902.

M. Labbé, Armand Delille et Aguinet. Cytodiagnostic de la pleurésie sarcomateuse. *Soc. anat.*, mai 1902.

F. Bezançon et M. Labbé. Valeur diagnostique et pronostique de la formule hémoleucocytaire dans les maladies infectieuses. *Traité de Pathologie générale*, t. VI.

F. Bezancon (en collaboration avec F. Widal). Diagnostic des maladies infectieuses. *Traité de Pathol. générale*, t. VI.

F. Bezançon et M. Labbé. Mononucléose et immunité. *Presse médicale*, 9 mai 1903.

Marcel Labbé. Les essais de leucothérapie dans les infections. *Presse méd.*, 18 juillet 1903.

— Rôle des leucocytes dans l'assimilation et la répartition des médicaments dans l'organisme. *Presse médicate*, 17 octobre 1903.

F. Bezançon, V. Griffon et Philibert. Recherche du bacille tuberculeux dans le sang par homogénisation du caillot. *Soc. de Biol.* 10 janvier 1903 et in *Presse médicale*, 14 janvier 1903.

— Causes d'erreur dans la recherche du bacille tuberculeux dans le sang et les sérosités. *Soc. de Biologie*, 6 fév. 1903 et *Soc. méd. des hôp.*, 8 mai 1903.

M. Labbé et G. Froin. Les injections sous-cutanées de sérum gélatineux dans le traitement des hémorragies. *Presse médicale*, 20 mai 1903.

M. Labbé et Lortat-Jacob. Anémie pernicieuse progressive, néphrite chronique, goître. *Bulletin et mémoires de la Société anatomique*, juillet 1903.

M. Labbé. Valeur des leucocytoses pour le diagnostic et le pronostic des maladies. *Médecine moderne*, 14 janvier 1903.

F. Bezançon et M. Labbé. Valeur diagnostique des leucocytoses. *Gazette des hôpitaux*, 6 juin 1903.

M. Labbé. Principes du traitement des états anémiques. *Gazette médicale du Centre*, avril 1903.

— Les ochrodermies. *Gazette médicale de Nantes*, 11 août 1903.

— Action des microbes sur l'hémoglobine du sang. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mai 1903.

M. Labbé et Léon Lortat-Jacob. — Action des préparations iodées sur le sang et les séreuses. *Bull. de la Société de Biologie*, avril 1903.

M. Labbé et Armand Delille. — Splénomégalie avec réaction myéloïde chez un nouveau-né syphilitique. *Soc. méd. des hôp.*, 6 février 1903.

PRINCIPAUX TRAITÉS D'HÉMATOLOGIE

ACHARD. *Méthodes nouvelles d'exploration clinique*, 1902. Masson, éditeur.

ANDRAL, GAVARRET et DELAFOND. *Recherches sur la composition du sang*, Paris, 1844.

BENSAUDE. Art. « Examen du sang » in *Manuel de diagnostic medical* de DEBOVE et ACHARD, t. II, Paris, Rueff, édit.

CABOT. *Clinical examination of the blood*, 3e édit., New-York, 1898.

DA COSTA. *Clinical hematology*, London, 1902.

ENGEL. *Leitfaden zur klin. Untersuch. des Blutes*, Berlin, 1902.

EWING. *Clinical pathotogy of the blood*, London, 1901.

EHRLICH u. LAZARUS. *Die Anæmie*, in *Specielle Pathologie u. Therapie v. Nothnagel*, Wien, 1898.

JOLLY. Histologie pathol. du sang, in *Man. d'hist. path.* de CORNIL et RANVIER, 3e édit., t. II, 1902, Alcan, édit.

GRAWITZ. *Klin. Pathologie des Blutes* (2e édit.), Berlin, 1902.

GILBERT. Art. « Maladies du sang » in *Traité de médecine*, Paris, Masson, édit.

GILBERT et LION. Hématologie clinique, *Arch. génér. de méd.*, nov. et déc. 1884.

HAYEM. *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889, Masson, édit.

— *Leçons sur les maladies du sang*, Paris, 1900, Masson, édit.

LAACHE. *Die Anæmie*, Christiania, 1883.

LANDOUZY et M. LABBÉ. *Planches murales pour l'enseignement de l'hématologie et de la cytologie*. Paris, Masson, 1903.

M. LABBÉ. *Le Sang* (Physiologie générale), 1 vol. des actualités médicales, Paris, J.-B. Baillière, 1902.

— Le *Cytodiagnostic*. 1 vol. des Actualités médicales, Paris, J.-B. Baillière, 1903.

LANDOIS. *Die Anæmie*, Wien, 1891.

LIMBECK. *Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes*, Iéna, 1892.

LEICHTENSTERN. *Unsers. uber d. Hemoglobingehalt in ges. u. krank. Zuständen*, Leipzig, 1878.

PARMENTIER. Art. « Maladies du sang » in *Traité de méd. et de thérap.*, Paris, 1899. J.-B. Baillière, édit.

REBUSCHINI. *Le malattie del sangue*, Milano, 1902.

G. SÉE. *Du sang et des anémies*, Paris, 1867.

PREMIÈRE PARTIE

LE SANG TOTAL

CHAPITRE PREMIER

RÉCOLTE DU SANG

§ I[er]. — Récolte du sang chez l'homme.

Pour faire un bon examen du sang, il faut le recueillir dans des conditions particulières. On l'obtient : au cours d'une saignée spéciale, par piqûre d'une veine ou par piqûre du doigt.

A. **Saignée.** — L'opération de la saignée, si fréquente autrefois, avait donné aux anciens médecins l'occasion d'étudier les propriétés du sang qu'ils récoltaient ainsi; mais leur examen était grossier et se bornait à l'étude des qualités extérieures présentées par le sérum et le caillot. On a moins souvent aujourd'hui l'occasion de recueillir du sang par ce procédé; son seul avantage, au point de vue qui nous occupe, est de donner une assez grande quantité de liquide; mais il n'offre pas des commodités assez grandes, des conditions d'asepsie suffisamment rigoureuses pour mériter d'être employé quand la thérapeutique ne le commande pas.

B. **Ponction d'une veine.** — Pour obtenir aseptiquement une quantité notable de sang, il faut recourir à la ponction d'une veine. Cette petite opération est pratiquée, soit *à travers la peau,* soit après *dénudation de la veine.*

1° Dans le premier cas, la région, ordinairement le pli du coude, est soigneusement asepsiée par des lavages successifs à la brosse et au savon, à l'éther, à la liqueur de Van Swieten.

Lorsqu'on veut être absolument certain de l'asepsie, pour un examen bactériologique particulièrement délicat, ces précautions sont encore insuffisantes, car elles n'ont pas détruit les microbes qui siègent dans la couche profonde de la peau ; il faut, dans ce cas, faire une pointe de feu un peu large à l'endroit où l'on enfoncera l'aiguille ; quand la veine est superficielle, pour ne point altérer ses parois ou son contenu par la chaleur, on déplace légèrement dans le sens latéral la peau qui la recouvre, on fait la pointe de feu, puis on laisse la région asepsiée se replacer au devant de la veine.

2° Dans le cas où l'on préfère dénuder la veine, opération plus délicate, il faut procéder avec une asepsie rigoureuse des instruments et du champ opératoire ; puis, quand la veine est dénudée et isolée, on y enfonce directement l'aiguille. Ce procédé est préférable dans les cas où la peau enflammée serait impossible à désinfecter complètement, et dans ceux où l'épaisseur du pannicule adipeux, l'œdème, ou la petitesse de la veine rendraient difficile la pénétration de l'aiguille dans la veine.

Dans tous les cas, un bandage est appliqué au-dessus du pli du coude, comme pour la saignée.

La ponction de la veine est faite à l'aide d'une aiguille de 5 centimètres de longueur, dont le calibre doit être faible, mais supérieur cependant à celui des aiguilles de Pravaz ordinaires. Le mieux est de se servir d'aiguilles en platine iridié ; quand on use d'une aiguille en acier, il faut prendre la précaution, si l'aiguille s'est chargée pendant la stérilisation d'un peu de rouille à son extrémité, de l'essuyer avec un tampon d'ouate stérilisée pour éviter de tatouer la peau.

L'aiguille est montée sur une seringue (de Debove, de Straus, de Roux ou de Luër) de 5 ou 10 cent. cubes de capacité ; aiguille et seringue ont été à l'avance stérilisées à l'autoclave à 115°, pendant un quart d'heure. Cette désinfection à l'autoclave met seule à l'abri des infections accidentelles contre lesquelles ne protège pas suffisamment le chauffage des instruments dans l'eau portée à l'ébullition. La seringue, préalablement remplie d'eau, est introduite, munie de son aiguille, dans un tube de verre de large calibre bouché à l'ouate ; ce tube est mis à l'autoclave ; après stérilisation, la seringue est laissée dans le tube fermé jusqu'au moment de l'opération. Quand on veut s'en servir, on chasse le liquide contenu dans le corps de pompe, et l'on se garde bien d'aspirer l'air qui pourrait infecter l'instrument.

On choisit celle des veines du pli du coude qui est la plus apparente, la veine médiane céphalique ou la médiane basilique — peu importe. On pourrait aussi, chez l'enfant par exemple, piquer la veine saphène interne ou la veine temporale.

L'aiguille est enfoncée à travers la peau, obliquement, sa pointe regardant l'extrémité du membre, jusqu'à ce qu'elle pénètre d'un centimètre environ dans la veine ; on se rend compte que l'aiguille est bien dans la veine, lorsque, en déplaçant latéralement l'extrémité de l'aiguille, on entraîne en même temps la veine. On aspire alors très lentement le sang.

On peut aussi se servir d'une aiguille à la base de laquelle est adapté un tube de caoutchouc long de 15 centimètres. Dès que l'aiguille a pénétré dans la veine, on introduit l'extrémité libre du tube de caoutchouc dans un tube de verre stérilisé qu'on referme avec son bouchon d'ouate ; le sang, grâce à sa pression, coule goutte à goutte. Enfin, pour éviter le tube de caoutchouc, on peut, si l'aiguille est assez longue, introduire sa base même dans le tube de verre stérilisé.

L'opération terminée, il faut avoir soin, avant de retirer l'aiguille, de relâcher la ligature qu'on a posée sur la partie moyenne du bras ; faute de cette précaution, il se ferait une extravasation de sang dans le tissu cellulaire sous-cutané.

La piqûre de la veine, nécessaire quand on a besoin de recueillir plusieurs centimètres cubes de sang, afin d'étudier le caillot ou le sérum, ne doit pas être employée quand on veut seulement obtenir quelques gouttes de sang pour l'examen microscopique des globules. Elle donnerait, en effet, du sang en trop grande quantité et l'on en serait embarrassé ; d'autre part, elle constitue une véritable petite opération, peu douloureuse, il est vrai, mais dont on doit toujours être très ménager à l'égard des malades.

C. **Ventouse scarifiée.** — L'application de deux ou trois ventouses scarifiées peut être utilisée quand on veut recueillir une certaine quantité de sérum et qu'on n'a pas besoin que le liquide soit rigoureusement aseptique.

L'opération doit être cependant conduite avec autant d'asepsie que possible. La peau est soigneusement nettoyée, les ventouses ont été stérilisées, au préalable, au four à flamber. On laisse coaguler le sang dans la ventouse et on recueille le sérum, soit par décantation, soit en l'aspirant dans une pipette à boule.

D. **Piqûre du doigt.** — La piqûre du doigt est le moyen le plus simple pour obtenir les quelques gouttes de sang nécessaires à un examen hématologique ordinaire.

La piqûre est faite au moyen d'une lancette (à grain d'orge ou à grain d'avoine) ou d'un vaccinostyle qu'on a stérilisé à l'autoclave. On se contente souvent de flamber la pointe de l'instrument au moment de s'en servir; mais le flambage abîme la lancette qui est bientôt hors d'usage. Le meilleur procédé consiste dans l'emploi du vaccinostyle dont on stérilise une provision à l'avance; chaque piqûre est faite avec un style nouveau. Au besoin on se servirait d'un bistouri, d'une plume à écrire, etc.

Pour limiter la pénétration de la lame de la lancette, on a imaginé des instruments plus ou moins compliqués : comme ceux de Malassez, de Reichert, de Francke, de Bensaude (lancette à curseur).

Quel que soit l'instrument dont on se sert, il est nécessaire qu'il soit bien tranchant, pour que la piqûre puisse être faite d'un seul coup et rapidement, ce qui est le meilleur moyen d'éviter la douleur.

La piqûre est faite à l'un des trois doigts moyens, de préférence à la main gauche, au milieu de la pulpe digitale et à distance de l'ongle ou du bord du doigt, afin de faciliter l'écoulement; certains auteurs préfèrent piquer la face dorsale de la dernière phalange d'un doigt où la peau est plus fine; chez le nourrisson, pour avoir suffisamment de sang, on pique le pouce de la main ou le gros orteil. Dans les cas où il y a de l'œdème des extrémités, on peut encore récolter le sang par une piqûre du lobule de l'oreille. Pour éviter d'entraîner des lamelles épidermiques, on peut déposer à la surface de la peau une légère couche de collodion et piquer au travers.

Le doigt choisi doit être lavé au savon, puis à l'alcool ou à l'éther, et séché soigneusement avec un linge sec, pour que la goutte de sang s'écoule nettement sans être altérée et sans baver le long du doigt.

Pour obtenir plus facilement du sang il est bon, quelques instants avant la piqûre, de placer la main du sujet dans une position déclive, ce qui permet au sang de s'accumuler dans les doigts. Point n'est besoin de placer une ligature sur l'avant-bras ou sur le doigt.

La goutte de sang doit sourdre spontanément sans que l'opérateur ait à exercer une compression qui pourrait en modifier la composition chimique et histologique; la première goutte ne servira pas à l'examen et sera essuyée avec un linge; la seconde sera utilisée; avant de récolter chaque nouvelle goutte, on essuie le doigt avec un linge sec.

§ II. — **Récolte du sang chez les animaux.**

Si on veut recueillir le sang aseptiquement et en assez grande quantité, il faut le puiser directement dans une artère (fémorale chez le chien, carotide chez le lapin et le cobaye); dans une veine, ou même dans les cavités cardiaques.

A. **Ponction d'une artère.** — Après avoir dénudé l'artère, on pose une ligature définitive sur le bout périphérique du vaisseau et une pince temporaire à mors plats sur le bout central. On incise latéralement en biseau un point de la paroi du segment artériel circonscrit entre les deux points comprimés, puis on introduit un petit trocart à extrémité mousse qu'une ligature maintient fixe dans la lumière du vaisseau. Au pavillon du trocart est adapté un tube de caoutchouc. La pince temporaire enlevée, le sang s'écoule dans les récipients.

Le procédé est difficile à employer chez les petits animaux tels que le cobaye, le calibre de l'artère admettant difficilement un trocart. On pourra cependant recueillir une assez grande quantité de sang, en employant la méthode suivante : dénuder l'artère sur la plus grande étendue possible ; poser une ligature définitive sur le bout périphérique, une pince à mors plat sur le bout central ; sectionner l'artère au voisinage de la ligature périphérique ; introduire le bout central dirigé par la pince dans le récipient et laisser s'écouler le sang.

Si l'on n'a besoin que de quelques gouttes de sang, on se contente de piquer une veine périphérique à travers la peau aussi soigneusement nettoyée que possible ; les veines de l'oreille du lapin pendu par les pattes offrent, à cet égard, de grandes commodités ; la section au ciseau du pavillon de l'oreille ou d'une extrémité digitale d'un cobaye fournit assez facilement du sang.

B. **Ponction de la veine.** — Chez le chien et chez le lapin on peut, suivant Grawitz, recueillir du sang dans la veine jugulaire. Cette veine étant mise à découvert au niveau de sa bifurcation, on introduit une canule dans l'une des branches de bifurcation, on la pousse jusque dans le tronc principal et on place une ligature temporaire au-dessous. Grawitz recommande, pour éviter les coagulations, quand on veut recueillir une grande quantité de sang, d'huiler l'intérieur de la canule.

Chez la poule, on puise le sang dans une grosse veine qui parcourt la région axillaire.

C. **Ponction du cœur.** — Chez le lapin et même chez le cobaye, on peut, comme l'a montré Camus, ponctionner le cœur et aspirer

le sang au moyen d'une seringue ayant une capacité de plusieurs centimètres cubes. L'aiguille est enfoncée dans un espace intercostal, perpendiculairement à la paroi, le long du bord gauche du sternum; en prenant comme point de repère le bord inférieur du grand pectoral dont on détermine la saillie en écartant les pattes de l'animal.

§ III. — **Choix du procédé de récolte.**

Nous avons indiqué les divers procédés qui permettent de recueillir du sang. Suivant le but qu'on se propose d'atteindre, on aura recours à tel ou tel de ces procédés.

La récolte du sang dans la veine n'est guère utilisée que pour les examens bactériologiques : cultures et inoculations aux animaux.

La ventouse scarifiée sert pour l'examen du sérum (examen chimique, chromométrique, spectroscopique, séro-diagnostic des infections par le procédé de la culture en sérum).

La piqûre du doigt, lorsqu'elle est profonde, peut donner assez de sang pour étudier la coagulation du sang à l'intérieur d'une éprouvette. Ce procédé est employé couramment pour obtenir les quelques gouttes nécessaires à l'examen histologique et à la numération des éléments figurés du sang.

CHAPITRE II

QUALITÉS PHYSIQUES DU SANG

§ Ier. — Mode d'écoulement du sang.

La manière dont le sang s'écoule ne fournit pas à l'observateur de renseignements bien intéressants ; mais elle mérite d'être prise en considération à cause des petites difficultés de technique qu'elle peut entraîner ; suivant qu'on prévoit un écoulement facile ou difficile, on fera une piqûre moins ou plus profonde.

L'écoulement est *facile* lorsque la peau est fine, les extrémités chaudes et congestionnées, chez les sujets atteints d'une affection du cœur ; dans ces cas, l'hémorragie s'arrête en général facilement, pour peu qu'on comprime légèrement la plaie avec un tampon de ouate sèche.

L'écoulement est aussi facile, mais l'hémorragie peut être difficile à arrêter dans les anémies intenses, chez les malades atteints de leucémie, chez les hémophiles. On est parfois obligé de comprimer longuement la plaie ou d'appliquer à sa surface un coagulant du sang (perchlorure de fer, antipyrine, chlorure de calcium, etc.).

L'écoulement est *difficile* lorsque la peau est épaisse, si bien qu'on est parfois, dans ces conditions, obligé de frictionner la main, de l'agiter, de la réchauffer avant la piqûre, pour obtenir quelques gouttes de sang. Il en est ainsi chez les malades plongés dans le collapsus, ou atteints de maladie de Raynaud, de choléra, etc.

L'excès de coagulabilité du sang entraîne un arrêt rapide de l'hémorragie qui oblige souvent à faire une seconde piqûre.

§ II. — Couleur du sang.

La coloration du sang, appréciée grossièrement au moment où il s'écoule, ne donne que des présomptions cliniques peu importantes.

L'intensité de sa coloration est en rapport avec sa richesse en hémoglobine.

Le sang, au lieu d'être rouge et rutilant comme à l'état normal, a une coloration foncée, noirâtre dans la cyanose, l'asphyxie, l'algidité; il est gris rosé dans la leucémie ; brunâtre dans les empoisonnements par les substances méthémoglobinisantes (nitrites, chlorates, etc.); rutilant dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone.

Les recherches histologiques et spectroscopiques seules nous permettront de préciser la nature des altérations du sang soupçonnées par l'examen à l'œil nu.

§ III. — **Examen du sang dans les vaisseaux.**

Chez la grenouille, on peut observer la circulation du sang dans la membrane natatoire, le mésentère, le poumon, la langue où la veine.

Le procédé indiqué par Cohnheim, puis par Hayem, est le suivant :

L'animal curarisé est placé sur une planchette de liège un peu épaisse et de forme spéciale (Voir fig. 1); la partie gauche de cette planchette est fixée solidement sur la platine du microscope au moyen des valets; au niveau du diaphragme elle est percée d'une fenêtre de 6 à 7 millimètres de diamètre dans laquelle on enchasse un disque de verre. La partie de la planchette débordant la platine est étayée pour supporter l'animal. La partie membraneuse à examiner est étalée au-dessus de la fenêtre et fixée avec des épingles de manière à former une lame modérément tendue et aussi horizontale que possible. Pour la *langue* et la *membrane interdigitale*, il n'y a aucune difficulté ; pour le *mésentère*, on fait sortir une anse d'intestin par une plaie latérale faite à l'abdomen et on la fixe autour de la fenêtre en enfonçant des épingles à travers l'intestin sans tirailler le mésentère ; le sang est essuyé avec un pinceau et le mésentère humecté de temps en temps avec de l'eau fraîche.

Pour le *poumon*, on fait sortir l'organe par une incision à quelques millimètres en dehors du sternum, on l'étale au-dessus de la fenêtre et on en fixe la pointe en dehors; puis on l'incise avec des ciseaux et on l'étale; l'hémorragie qui se produit alors est arrêtée par un filet d'eau froide.

Quand on veut étudier la circulation *après production de la stase veineuse* d'après le procédé de Cohnheim, on commence par lier la veine crurale de la grenouille, on observe la membrane interdigitale, puis on enlève, après 24 heures, la ligature et on reprend l'étude de la circulation dans de nouvelles conditions.

Pour faire les mêmes observations chez les *mammifères*, on se sert de très jeunes animaux, de nouveau-nés (cobayes, lapins, chats). L'animal est immobilisé par une injection d'hydrate de chloral ou de morphine. Le dispositif

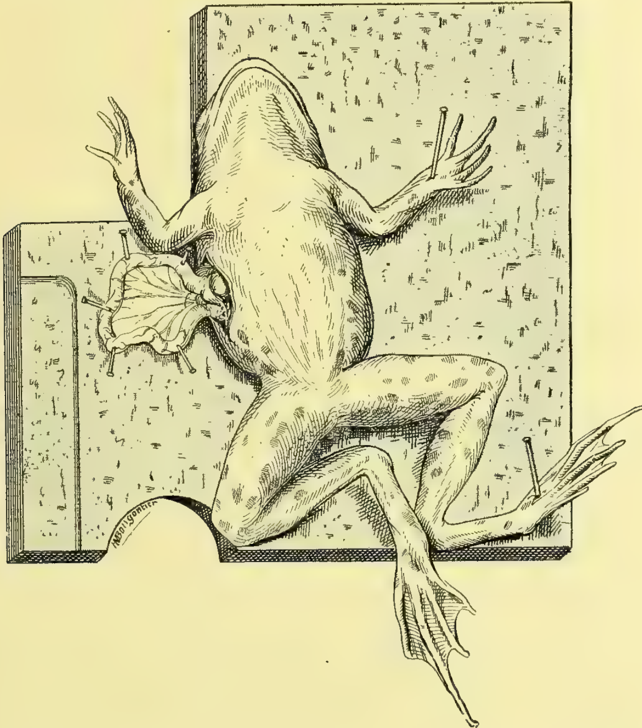


Fig. 1. — Préparation du mésentère de la grenouille (d'après Hayem).

instrumental est un peu modifié : la planchette est faite en bois et percée d'un trou de 1 cent. à 1 cent. 5 de diamètre; autour de ce trou est disposé un anneau

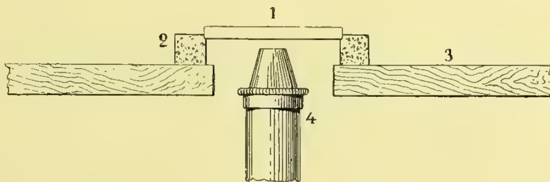


Fig. 2. — Dispositif pour l'examen de la circulation chez les mammifères. — 1. Disque de verre; — 2. Coupe de l'anneau de liège; — 3. Coupe de la planchette de bois; — 4. Diaphragme spécial.

de liège, sur lequel repose un disque de verre (Fig. 2). C'est sur le disque de verre qu'on étale la membrane à examiner; sur l'anneau de liège qu'on la fixe par des épingles. Les membranes animales sont humectées avec du sérum artificiel tiède.

§ IV. — Masse totale du sang.

Technique. — Plusieurs méthodes ont été proposées pour évaluer approximativement la masse du sang.

1° Méthode de Welcker [1]. — La méthode de Welcker est basée sur la puissance colorante du sang. Hayem l'a modifiée de la façon suivante :

On ouvre la carotide et on récolte quelques centimètres cubes de sang qu'on défibrine et qui serviront d'étalon. Puis tout le sang qui s'écoule par hémorragie est recueilli dans le sérum artificiel d'Hayem servant pour la numération des globules. Tous les tissus divisés et broyés, à l'exception de ceux qui contiennent beaucoup de pigment, sont lavés dans le même liquide à plusieurs reprises, jusqu'à ce qu'ils soient complètement exsangues. On précipite alors 2 cent. cubes du sang étalon dans un vase à précipitation rempli de sérum artificiel, et le reste des liquides de lavages dans autant de vases qu'il est nécessaire.

Soit n le nombre de divisions occupées par les globules rouges contenus dans 1 cent. cube de sang étalon, n' le nombre des divisions occupées par les globules rouges contenus dans tous les liquides de lavage et de macération réunis, m le volume en centimètres cubes du sang étalon, la masse x du sang est donnée par l'équation :

$$x = \frac{n'}{n} + m$$

Bischoff, Heidenhain, Panum, Spiegelberg, se sont servis du procédé de Welcker ; Gscheidlen, Malassez, Jolyet et Laffont y ont apporté quelques modifications importantes.

2° Méthode de Valentin [2]. — Valentin évalue la masse du sang d'après les modifications qu'une injection de sérum artificiel fait subir à la composition du sang. On commence par faire une saignée équivalant à un quart de la quantité présumée du sang ; on pèse le résidu sec de ce sang ; puis on injecte du sérum artificiel en quantité égale au sang qu'on a extrait ; on fait une nouvelle prise de sang, on y pèse le résidu sec et de la comparaison des deux résultats obtenus, on déduit la quantité de sang contenu dans l'organisme. Valentin l'estimait ainsi à 12 ou 14 kilogrammes chez l'homme.

Malassez a modifié ce procédé en comptant les globules rouges, avant et après la saignée et l'injection de sérum, au lieu de peser le résidu sec.

Hayem mesure le volume occupé par les globules dans un vase à précipitation. Soit x la masse totale du sang, s la quantité de sang retiré ou de sérum injecté,

[1] Welcker. *Arch. f. ration. Medicin*, t. IV, p. 145, 1858.
[2] Valentin. *Repert. f. Anat. u. Physiol.*, t. III, 1838.

h la hauteur de la colonne globulaire formée par le sang pur, h' la même valeur pour le sang dilué, on a :

$$x h = h s + x h'$$

d'où : $x = \dfrac{h s}{h - h'}$.

Chez le chien, il est arrivé ainsi à déterminer que la masse totale du sang est égale à $\frac{1}{8}$ ou $\frac{1}{12,5}$ du poids du corps.

3° Méthode de Vierordt [1]. — Cette méthode repose sur la notion que durant une révolution circulatoire, toute la masse sanguine doit passer à travers le ventricule gauche. Etant connus : 1° le temps nécessaire à une révolution circulatoire ; 2° le nombre de contractions ventriculaires effectuées durant ce temps ; 3° le volume de sang lancé par chaque contraction ventriculaire, il est facile de calculer la masse totale du sang.

Vierordt admet que la durée d'une révolution circulatoire est, chez l'homme, de 23",1 et que le volume de sang lancé à chaque contraction ventriculaire est, en moyenne, de 172 cent. cubes. Pour un homme de poids moyen de 63 kil. 6, on a ainsi un volume de sang de 4760 cent. cubes, ce qui fait 5020 grammes, c'est-à-dire $\frac{1}{13}$ du poids du corps environ.

4° Méthode de Tarchanoff [2]. — On compte les globules du sang du doigt; puis on plonge le sujet dans un bain de vapeur qui lui fait perdre une certaine quantité d'eau appréciable par la pesée, avant et après. Le nombre des globules comptés aussitôt après le bain, est augmenté dans le sang. La différence des deux numérations globulaires et la perte de poids, sert à l'auteur pour calculer le volume du sang total.

Cette méthode est très pratique, mais elle repose malheureusement sur un principe faux. On ne peut admettre que l'eau perdue a été exclusivement prise au sang et non aux tissus.

Masse du sang à l'état physiologique. — Chez l'homme. — Les résultats obtenus par les diverses méthodes ne sont pas concordants.

Lehmann et Weber, par un procédé spécial, ont trouvé que le corps d'un homme de 65 kilogr. contient 8 kilogr. de sang, c'est-à-dire que le poids du sang atteint les 0,125 ou le $\frac{1}{8}$ du poids du corps.

Vierordt, par sa méthode, a indiqué 5020 grammes, le rapport de la masse du sang à la masse du corps étant de $\frac{1}{13}$.

Malassez donne à ce rapport la valeur de $\frac{1}{9,33}$.

[1] Vierordt. *Wagner's Handb. f. Physiol.*, 1842, t. I, p. 84.
[2] Tarchanoff. *Pflüger's Archiv*, t. XXIII, p. 548.

Bischoff, chez des suppliciés, a obtenu les chiffres de 0,071 et 0,077, soit $\frac{1}{14}$ et $\frac{1}{13}$.

Welcker indique le rapport de $\frac{1}{12}$ à $\frac{1}{14}$.

Tarchanoff a trouvé en moyenne $\frac{1}{13,6}$.

Chez les animaux. — Le rapport de la masse du sang à la masse du corps n'est pas le même pour toutes les espèces animales.

Le tableau suivant, emprunté à Rollett, indique le rapport du poids du sang au poids du corps dans les espèces animales de laboratoire ; il suffit de multiplier les chiffres indiqués par le poids du corps de l'animal pour avoir le poids du sang.

	WELCKER	HEIDENHAIN	PANUM	GSCHEIDLEN	RANKE	SPIEGELBERG et GSCHEIDLEN	STEINBERG	JOLYET et LAFFONT
Chien..	»	0,083-0,056	0,091-0,083	»	0,066	0,089-0,071	0,089-0,080	0,082-0,055
Chat...	0,067	»	»	»	0,046	»	0.096-0,084	0,067-0,059
Lapin..	»	0,067-0,050	»	0,059-0,045	0,048	»	0,081-0,075	0,055
Cobaye.	»	»	»	0,059-0,045	0,058	»	0,083-0,081	0,056

La masse du sang est en rapport direct avec le développement de la musculature ; elle est en rapport inverse avec le développement de la graisse. C'est ce qui résulte des chiffres suivants, obtenus par Heissler[1], avec la méthode de Panum :

Chez le porc, la masse de sang = $\frac{1}{22}$ de la masse du corps.
— bœuf, — $\frac{1}{13}$ —
— brebis, — $\frac{1}{12}$ —
— chien, — $\frac{1}{11}$ —
— cheval, — $\frac{1}{10}$ —

Il y a, d'autre part, un rapport constant entre le poids total du

[1] Heissler. *Arb. aus d. path. Instit, zu München*, 1886, p. 322,

sang et le poids du cœur, ainsi qu'il résulte des chiffres suivants. Le rapport du poids du cœur à celui du corps est en moyenne :

Chez le porc .... $\frac{1}{220}$.
— brebis.......................... $\frac{1}{162}$.
— cheval.......................... $\frac{1}{147}$.
— lièvre .... $\frac{1}{132}$.
— chevreuil......................... $\frac{1}{86}$.

Ainsi, dans les espèces animales où la vie est active, la musculature développée, la graisse peu abondante, comme chez les chiens, les lièvres, les chevreuils, la masse du sang et le volume du cœur sont relativement assez considérables. Au contraire, chez les animaux qui mènent une existence peu active et qui s'engraissent, comme le porc, la masse du sang et le volume du cœur sont relativement faibles.

Il en est ainsi pour les différents individus appartenant à une même espèce animale. Hayem a trouvé plus de sang chez les animaux maigres que chez les gras. Les recherches de Ranke, de Heissler, sur des animaux, ont établi que les obèses ont moins de sang que les autres. Des lapins gras ont seulement 3,3 p. 100 de sang, tandis que des maigres ont 5,5 p. 100 ; la masse totale du sang chez des lapins de même poids, mais de corpulence différente, varie dans le rapport de 48 à 70. Chez les porcs très gras la masse totale du sang est égale à 2,25 p. 100 de celle du corps, tandis que chez les porcs peu engraissés elle représente 7,8 p. 100.

L'homme se comporte à cet égard comme les autres animaux. Les obèses ont relativement moins de sang et un cœur plus petit que les sujets maigres et fortement musclés.

Modifications physiologiques. — *Age.* — Chez les nouveau-nés, Welcker admet que la masse sanguine représente 0,0526 ou $\frac{1}{19,3}$ du poids du corps. Schücking[1] trouve la masse du sang des nouveau-nés un peu plus grande que ne l'avait indiqué Welcker, et variable avec le moment où on a lié le cordon : si le cordon est lié

[1] Schücking, *Berliner klin. Woch.*, 1879, n° 39.

immédiatement, la masse du sang est 0,0666 du poids du corps ; si le cordon est lié après quelques minutes, 0,1111. La ligature tardive augmente donc de $\frac{1}{3}$ la quantité du sang.

Panum l'a trouvée chez des chiens nouveau-nés un peu moindre que chez des adultes. Hayem a trouvé le rapport de $\frac{1}{7,9}$ chez un chien âgé et les rapports de $\frac{1}{9,6}$, $\frac{1}{14,66}$, $\frac{1}{12,5}$, chez trois jeunes chiens.

Grossesse. — Chez les chiennes pleines, la masse du sang devient plus considérable en même temps que l'utérus grossit.

Gsheidlen et Spiegelberg [1] ont trouvé :

Chez les chiennes ordinaires...........	0,0787.
Dans les premiers temps de la gestation.	0,0780.
A la fin............................	0,1080.

Boissons. — A l'état physiologique, la masse du sang ne subit que des variations minines et passagères, divers processus régulateurs intervenant aussitôt pour la ramener à ses proportions normales.

L'augmentation que tend à produire l'absorption de liquides est rapidement compensée par les éliminations rénales et sudorales. Ainsi Forbes a vu qu'après avoir ingéré à 6 heures du matin en l'espace de quinze minutes 600 cent. cubes d'eau, il avait déjà éliminé à midi 513 cent. cubes d'urine. L'expérience répétée avec des quantités plus considérables d'eau lui a toujours donné des résultats comparables : ainsi, après avoir ingéré 1800 cent. cubes d'eau, il émettait dans le même laps de temps 1433 cent. cubes d'urine.

De même la diminution de la masse du sang après la *sudation* ou les *diarrhées abondantes* est bientôt compensée par l'ingestion d'eau.

Modifications thérapeutiques. — *Transfusion de sang. Injection de sérum artificiel.* — Bien plus, quand on cherche chez un sujet sain à modifier la masse sanguine par des injections intravasculaires, on n'y parvient que d'une façon toute passagère et rapidement l'équilibre physiologique se rétablit. V. Lesser [2] et Worm-Muller [3] ont tenté en vain de produire par transfusion de sang une pléthore artificielle chez un animal sain. Après l'injection, la pression arté-

[1] Gscheidlen u. Spiegelberg. *Arch. f. Gynækologie*, 1872, p. 166.
[2] V. Lesser. *Sitzungsberichte des kgl. sachs. Gesell. d. Wissen.*, 1873, p. 573.
[3] Worm-Muller. *Transfusion à Plethora Christiana*, 1875.

rielle s'élève d'abord, mais bientôt elle revient à la normale, l'excès de sérosité passant du sang dans la lymphe interstitielle; alors se manifeste une hyperglobulie qui disparait elle-même en l'espace de quelques jours ou de quelques semaines. Les animaux, du moins quand on ne leur avait pas injecté des quantités excessives de sang, ne présentaient aucun symptôme pathologique : ainsi la masse du sang pouvait être augmentée sans danger de 80 à 100 p. 100 et la mort ne survenait pas si on injectait une quantité de sang égale à une fois et demie celle du lapin.

Hamburger [1] a également échoué et n'a pu produire une augmentation persistante de la masse sanguine par des injections de sérum artificiel; même en injectant dans le sang une solution saline hypertonique qui aurait dû augmenter le pouvoir d'absorption du sang pour l'eau, il voyait le sel injecté disparaître rapidement du sang, se répandre dans les tissus, et le liquide et le sel être éliminés par les urines.

Ce sont ces expériences si curieuses, cette impossibilité de modifier d'une façon persistante la masse du sang chez les sujets sains qui ont fait nier l'existence de la pléthore admise autrefois par les médecins ; conclusion d'ailleurs erronée, car on ne peut en inférer de ce qu'on voit à l'état physiologique à ce qui se passe à l'état pathologique.

Masse du sang à l'état pathologique. — Tous les procédés que nous avons indiqués plus haut pour apprécier la masse du sang contenue dans le corps ne donnent que des résultats approximatifs. S'il est impossible, même en se plaçant dans des conditions expérimentales, d'évaluer d'une façon précise la masse totale du sang et son rapport avec la masse du corps, *à fortiori* cette détermination est-elle impossible dans les conditions cliniques, chez l'homme vivant. De sorte que, jusqu'à ce qu'on ait trouvé une méthode clinique pratique, on ne peut avoir sur la masse totale du sang que des renseignements vagues. La pression artérielle qui s'élève avec l'augmentation de la masse sanguine, qui diminue dans le cas contraire ; le nombre des globules rouges qui diminue quand la masse san-

[1] Hamburger. *Zeit. f. Biologie*, N. F. Bd. IX, s. 259.

guine augmente par dilution du sang et qui augmente au contraire quand le sang se concentre, peuvent nous donner une idée approximative des variations de la masse du sang ; mais ces variations de la pression artérielle et du nombre des globules n'ont quelque valeur que si elles se produisent dans un espace de temps très restreint, sans quoi d'autres conditions (vaso-constriction périphérique, néoformation ou destruction des globules rouges, élimination rénale), peuvent intervenir et ne permettent plus de tenir compte des éléments précédents pour l'appréciation de la masse du sang.

Il est regrettable de ne point posséder une méthode pratique pour la détermination de la masse du sang, car celle-ci aurait une importance majeure pour apprécier la valeur des fonctions sanguines. En effet, il n'est point suffisant de connaître le nombre des globules rouges contenus dans 1 millimètre cube de sang, mais il faudrait encore savoir le nombre total des globules de l'organisme ou du moins le rapport du nombre des globules au poids du corps ; ainsi seulement on aurait une idée de la proportion d'oxygène qui peut être apportée au contact des tissus pour effectuer les oxydations.

Si nous avons vu, en effet, qu'à l'état physiologique, il y a un rapport habituel du poids du sang au poids du corps, rapport qui ne varie que dans des limites assez restreintes, il n'en est plus ainsi dans les conditions pathologiques.

Suivant les cas, la quantité du sang par rapport au poids du corps peut être augmentée ou diminuée : il en résulte des états pathologiques auxquels on a donné le nom de pléthore et d'oligémie. Nous sommes très mal renseignés sur ces états pathologiques, parce que nous ne pouvons les étudier que d'une façon indirecte, et que la preuve scientifique de l'augmentation ou de la diminution de la masse sanguine ne peut jamais être faite durant la vie.

Les anciens auteurs, se basant sur la clinique, avaient insisté beaucoup sur la pléthore et sur l'oligémie ; ces états pathologiques ont été très oubliés depuis, et ont presque disparu du cadre de la pathologie. Malgré l'insuffisance actuelle des moyens d'investigation, il nous semble nécessaire de reprendre leur étude, et de définir ce qu'on doit aujourd'hui entendre sous le nom de pléthore ou polyémie et sous le nom d'oligémie.

Pléthore ou polyémie. — Les anciens auteurs admettaient plusieurs formes de pléthore :

1° *La pléthore vraie* (pleth. ad molem, pl. sanguinica), caractérisée par une augmentation de la masse sanguine sans modification de la composition du sang. Les sujets pléthoriques se reconnaissent à un visage coloré, à une vive injection des muqueuses, à une impulsion cardiaque forte, à un pouls plein et tendu, à des accès de palpitations, de dyspnée, de suffocation. A l'autopsie de ces sujets, le cœur et les organes sont remplis de sang.

2° *La pléthore apocoptique* (pleth. ad vasa, ad spatium). La masse sanguine n'est pas augmentée dans sa totalité, mais par suite des troubles circulatoires, il y a trop de sang dans certaines parties du corps ; l'effet est le même que celui qui résulte, par exemple, de l'application d'une bande d'Esmarch sur un membre.

3° *La pléthore séreuse* (pleth. hydrœmica). La masse sanguine a augmenté parce que la partie liquide du sang a augmenté, et le sang est dilué.

On y ajoutait encore :

4° *La pléthore « ad orgasmum »* ; la masse du sang a augmenté et est devenue trop grande pour la capacité vasculaire.

5° *La pléthore « ad vires » ;* le cœur n'a plus une force suffisante pour faire circuler toute la masse sanguine et il en résulte des phénomènes de stase.

En réalité ces diverses espèces de pléthore sont des variantes qui méritent toutes de rentrer dans le même groupe, celui de la pléthore vraie.

Ce qui est, en effet, le plus important à considérer et ce qui fait la caractéristique principale de la polyémie, c'est la rupture de l'équilibre habituel entre le sang et les tissus par augmentation relative de la masse sanguine, quelle que soit d'ailleurs la cause qui produit cette rupture d'équilibre et quel que soit l'état du sang, qu'il y ait hyperglobulie ou hypoglobulie. Il n'y a pas, en effet, comme Andral et Gavarret, Monneret, Behier et Hardy le croyaient, de rapport entre la polyémie et l'hyperglobulie. La polyémie peut exister avec une globulie normale ou même avec de l'hypoglobulie. Ainsi Hayem a trouvé un chiffre normal de globules rouges chez des

sujets qui présentaient les symptômes considérés comme caractéristiques de l'état pléthorique ; tandis qu'il a trouvé les chiffres de 5 800 000 et 5 900 000 chez des individus bien portants sans aucun signe de pléthore.

L'augmentation de la masse du sang par rapport à la masse du corps entraîne une rupture de l'équilibre physiologique de la circulation, et se traduit par une série de symptômes dont l'ensemble constitue le syndrôme pléthorique ou polyémique.

Ces symptômes sont : la coloration rouge et la congestion habituelle de la face, souvent avec varicosités, la rougeur des lèvres et des muqueuses, la tendance aux hémorragies, les règles abondantes et fréquentes, les épistaxis répétées, la céphalée et la lourdeur de tête, les sensations de chaleur, les bouffées congestives, le pouls plein et dur, la tension artérielle élevée, le cœur hypertrophié avec une impulsion énergique, etc.

Assurément tous ces symptômes ne dérivent pas seulement de l'augmentation de la masse sanguine ; d'autres causes peuvent leur donner naissance, et l'on doit tenir compte dans leur production de l'état du cœur et de la circulation périphérique.

Le syndrôme polyémique se confond en partie avec le syndrôme d'hypertension artérielle, la polyémie entraînant de l'hypertension. Cependant il peut y avoir polyémie sans hypertension artérielle.

Il faut, d'après cela, distinguer deux variétés de polyémies:

1° *Des polyémies congénitales*, ou acquises progressivement, qui représentent des états physiologiques plutôt que pathologiques. Il y a des individus qui ont plus de sang que les autres ; nous avons vu, par exemple, que les maigres avaient relativement plus de sang que les obèses ; mais, comme il y a dans ces conditions un rapport entre la quantité de sang et la capacité vasculaire, la polyémie ne se traduit par aucun symptôme.

Les pléthoriques de ce groupe ont sans doute une façon différente de se comporter dans les conditions physiologiques et pathologiques ; une technique d'examen perfectionnée pourrait seule permettre de diagnostiquer ces cas.

2° *Des polyémies acquises*, avec hyperglobulie ou hypoglobulie,

qui sont de véritables états pathologiques. Ici, l'équilibre est rompu entre la masse sanguine et la capacité vasculaire, la pression vasculaire s'élève et l'on voit apparaître tous les troubles qui caractérisent l'état de pléthore.

Ces états se produisent dans des conditions diverses :

α) Quand, par suite de la suppression d'un flux hémorragique habituel (menstruation, flux hémorroïdaire, épistaxis, saignée), la déplétion sanguine ne se produit plus. Un certain nombre des troubles dont souffrent les femmes au moment de la ménopause font partie du syndrôme polyémique.

L'état de pléthore peut d'ailleurs être passager ; il disparaît quand l'équilibre vient à se rétablir entre la production et la destruction sanguine.

β) La sclérose rénale, qui élève un barrage sur la circulation sanguine, entrave l'élimination des principes du sang ; la conséquence est une augmentation relative de la masse sanguine en même temps qu'une élévation de la pression artérielle. La polyémie résulte ici d'un processus de défense employé par l'organisme pour entraîner au dehors les substances qui passent difficilement à travers le rein et tendent à s'accumuler dans le sang. L'eau est introduite en plus grande quantité pour diluer les sels et les principes toxiques ; ainsi la masse du sang et la pression vasculaire s'élèvent, et la filtration rénale devient plus abondante. Seule la quantité du sang est modifiée, mais sa composition reste constante, grâce à la lutte des deux processus contraires, l'un qui tend à le diluer (eau ingérée en excès), l'autre à le concentrer (polyurie).

γ) C'est par un processus analogue, pour diluer le sucre qui se trouve en excès dans le plasma, et pour favoriser son élimination, que la masse du sang est augmentée chez les diabétiques.

δ) Bollinger [1] attribue l'hypertrophie et la dilatation cardiaque que l'on voit chez les grands buveurs de bière de Munich à l'augmentation de la masse sanguine qui résulte de libations excessives en même temps que de légères altérations rénales. Il constate à l'autopsie la richesse sanguine du cadavre.

[1] Bollinger. *Münch. med. Woch.*, 1886, n° 5 et 6.

S'il est malheureusement encore impossible aujourd'hui d'étudier par des procédés rigoureux la masse sanguine, et de caractériser directement la polyémie, il n'est cependant pas permis de douter de l'existence de ce syndrôme. Les bons résultats apportés par une thérapeutique qui vise directement la polyémie montrent qu'il y a un grand intérêt à tenir compte de cet état pathologique et à savoir le reconnaître. Il n'y a pas de meilleur traitement des troubles pléthoriques que les émissions sanguines ou séreuses qui tendent à diminuer la masse du sang : n'est-ce pas le moyen de défense employé par la nature elle-même dans les épistaxis des vieillards qui mettent souvent fin à une période de congestion céphalique et préservent le malade contre une hémorragie cérébrale ?

On peut interpréter dans le même sens les diarrhées et les polyuries de certains artério-scléreux avec hypertension artérielle. Ce que le médecin peut faire de plus efficace dans ces cas, c'est d'aider la nature par l'administration de diurétiques et de purgatifs qui diminuent la quantité d'eau et la masse du sang.

Chez les cardiaques en asystolie, les déplétions sanguines par ventouses scarifiées et surtout par saignées, représentent la médication la plus active, et c'est bien là, ainsi qu'Œrtel[1] le fait remarquer, une preuve que les troubles asystoliques étaient dus en majeure partie à la polyémie.

Oligémie. — La diminution de la masse sanguine ou oligémie s'observe dans deux circonstances différentes. Elle est acquise ou congénitale.

1° *Acquise.* — L'oligémie se produit dans tous les cas où l'organisme est soumis à des pertes rapides de sérosité, par exemple dans les diarrhées abondantes, dans la dysenterie, dans le choléra, après une ponction d'ascite, etc. ; dans ces conditions, le sang, perdant son sérum, se concentre et il se produit une hyperglobulie.

L'oligémie se voit aussi dans les affections chroniques cachectisantes qui appauvrissent le sang aussi bien en liquide qu'en substances solides et en globules. Il en est ainsi chez certains tuberculeux, chez les addisoniens et chez les sujets en état d'inanition.

[1] Œrtel. *Therapie der Kreislaufsstörungen.* Leipzig, 1885.

Les malades atteints de *tuberculose pulmonaire* à évolution chronique apyrétique présentent souvent un amaigrissement considérable et une pâleur qui fait songer aussitôt à l'anémie. Si on examine leur sang, on est étonné de trouver pourtant un nombre de globules rouges et une quantité d'hémoglobine normaux; le résidu sec du sang et celui du sérum sont aussi normaux ou à peine diminués. D'ailleurs, ces malades n'ont pas les symptômes habituels de l'hypoglobulie. Cependant, à l'autopsie, les tissus et les organes apparaissent pâles et exsangues, le cœur est d'un petit volume, la capacité des vaisseaux et surtout des veines est très réduite. Il y a donc une diminution de la masse totale du sang, une véritable oligémie.

La pâleur de ces sujets tient à ce que la masse totale du sang est insuffisante et que, par suite, la pression sanguine est trop faible pour que le sang arrive dans les vaisseaux de la périphérie; ou bien à ce que, pour lutter contre l'abaissement de pression artérielle, il se fait un vaso-constriction périphérique.

L'oligémie des phtisiques peut être due aux sueurs profuses, à la diarrhée chronique, aux sécrétions bronchiques ; mais Grawitz pense que ce ne sont point là les causes principales, car l'oligémie se voit surtout dans les cas où il n'y a pas de fièvre et pas de sueurs. Il attribue la diminution de la masse sanguine à l'action lymphagogue des toxines tuberculeuses qui aurait pour résultat d'attirer l'eau du sang vers les tissus; avec des injections de tuberculine, aussi bien qu'avec des extraits de produits tuberculeux, Grawitz et Rômer [1] ont produit une action lymphagogue et obtenu un épaississement du sang. Il est probable qu'il faut ici tenir un grand compte de la dénutrition générale des individus.

Dans deux cas de *maladie d'Addison*, Hamel [2] a constaté une oligémie analogue avec absence d'hypoglobulie ; l'un de nous a fait la même observation dans un cas d'insuffisance surrénale à marche subaiguë.

Collard de Martigny, Chossat [3], Bidder et Schmidt croyaient que, dans l'*inanition*, la quantité de sang subit une diminution plus

[1] Grawitz et Rômer. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XXI, cahier 5/6.
[2] Hamel. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1901, p. 240.
[3] Chossat. *Recherches expériment. sur l'inanition.* Paris, 1843.

accusée que les autres parties constituantes du corps, à l'exception de la graisse. Claude Bernard avait remarqué que les animaux inanitiés sont moins résistants que les autres, sans doute parce que chez eux la masse du sang est moins considérable. Sternberg a vu chez le chat le rapport de la masse du sang à la masse du corps tomber sous l'influence du jeûne de $\frac{1}{10,4}$ et $\frac{1}{11,9}$ à $\frac{1}{17.8}$.

Les travaux de Valentin, de Heidenhain [1], de Voit [2], de Hermann et Groll [3], de Poletaew [4] et de Panum [5] ont mené à des conclusions tout opposées. Panum a cru démontrer que par l'*inanition*, et dans *les états cachectiques*, le poids du sang, par rapport au poids du corps, ne change pas, non plus que la richesse en hématies et en fibrine ; le sang ne subit qu'une atrophie proportionnelle à celle de l'organisme entier ; il n'y a pas d'oligémie vraie. Cette opinion est admise par Grawitz.

Hayem [6] la repousse et pense que dans les maladies chroniques, les cachexies ou même les maladies aiguës de longue durée comme la fièvre typhoïde, il se produit une diminution de la masse totale du sang, hors de proportion avec le dépérissement de l'organisme. Non-seulement on trouve les cadavres exsangues, mais encore on constate que les veines ont diminué de calibre et sont réduites à des cordons fibreux épaissis.

2° *Congénitale.* — Il y a des sujets qui se présentent avec un teint pâle, d'une pâleur plus blanchâtre que celle des anémiques vulgaires ; cet habitus date de leur enfance. Cependant ils sont bien portants et ne présentent aucun des signes habituels de l'anémie ; pas de palpitations, pas d'essoufflement; ces symptômes ne se montrent que d'une façon passagère ou bien après de grands efforts, des fatigues exagérées, à l'occasion de la puberté ou d'une grossesse chez les femmes. La pression artérielle est normale ou à peine inférieure à la normale. Le sang possède une quantité normale de globules rouges et d'hémoglobine.

[1] Heidenhain. *Disquis. critic. et experim.* Diss. Halis., 1857.
[2] Voit. *Zeit. f. Biologie*, 1894, t. XXX, p. 511.
[3] Hermann et Groll. *Pfluger's Archiv*, 1888, t. XLIII, p. 239.
[4] Poletaew. *Arch. des sc. biologiques de Saint-Pétersbourg*, 1893, t. II, p. 795.
[5] Panum. *Arch. f. path. Anat.*, XXIX, p. 241.
[6] Hayem. *Leçons sur les modifications du sang.* Paris, 1882.

Ces sujets paraissent moins résistants que les sujets normaux; ils succombent souvent sans cause suffisante pour expliquer la mort après une opération ou au cours d'une maladie comme la pneumonie ou la fièvre typhoïde.

A l'autopsie on reconnaît facilement que la masse sanguine était faible : les tissus sont exsangues ; le système cardio-vasculaire a une faible capacité ; le cœur, surtout au niveau de ses ventricules, est très petit, mais sa musculature est suffisante, parfois même hypertrophiée ; l'aorte est extrêmement étroite, mince, élastique et donne irrégulièrement naissance aux vaisseaux : elle a les caractères que Virchow a attribués à l' « aortis chlorotica ».

Si l'on se base sur la méthode de Vierordt pour calculer le volume du sang d'après le volume du ventricule, on reconnaît que la masse sanguine était inférieure à la normale, qu'il y avait oligémie.

Ces sujets à peau pâle, ces « ochrodermiques », sont donc des anémiques, non point au sens que l'on attribue ordinairement à ce terme, puisque leur sang a une composition normale, mais au sens véritable du mot, puisqu'ils possèdent une quantité de sang insuffisante.

Quelques-uns de ces sujets, atteints d'hypoplasie cardio-vasculaire et hématique, ont en même temps un développement insuffisant de tout le corps : ce sont des infantiles. Quelques-uns sont atteints de retrécissement mitral ou de retrécissement aortique. Parfois les reins sont également petits et il existe une néphrite scléreuse par aplasie artérielle.

La cause de ces états est le plus souvent la syphilis ou la tuberculose héréditaires. Virchow admet en outre que ces hypoplasies peuvent être acquises chez les enfants qui ne font pas assez d'exercice, et chez qui le système cardio-vasculo-hématique, aussi bien que le système musculaire, ne se développent pas suffisamment.

Ce sont ces cas que Virchow a décrits sous le nom de chlorose. En réalité ils n'ont rien de commun avec les anémies que l'on désigne ordinairement sous ce nom : tandis que les chlorotiques ont un sang pauvre en globules rouges et surtout en hémoglobine, les sujets dont nous venons de parler ont un sang de composition normale mais de quantité insuffisante : ce sont des oligémiques.

§ V. — Densité du sang.

Technique. — Le poids spécifique du sang peut être apprécié par diverses méthodes :

1° *Méthode d'Hammerschlag* [1]. — Cette méthode est basée sur le principe suivant : un corps qui reste en équilibre au sein d'un liquide possède le même poids spécifique que ce liquide.

On mélange, dans une éprouvette parfaitement sèche et propre, du chloroforme (densité 1,526) et de la benzine (densité 0,889) en proportions telles que le poids spécifique du mélange soit environ 1,057, c'est-à-dire celui du sang normal.

Avec une pipette effilée on recueille une petite quantité de sang et, introduisant la pipette dans le mélange, on en fait sortir, en soufflant, une goutte de sang. Si la goutte de sang tombe au fond de l'éprouvette, on ajoute goutte à goutte du chloroforme pour augmenter la densité du mélange ; si elle surnage, on ajoute au contraire de la benzine, jusqu'à ce qu'un dernier essai montre la goutte en suspension. Alors on peut admettre que la goutte de sang possède le même poids spécifique que le mélange. On filtre, on mesure avec un aréomètre le poids spécifique du mélange : c'est celui du sang.

Ce procédé est plus compliqué qu'il ne paraît au premier abord et expose à un certain nombre de causes d'erreur : Si l'éprouvette n'est pas absolument sèche, la goutte de sang est attirée par les parois et s'y colle. Pour peu que la goutte de sang contienne une bulle d'air, elle a tendance à surnager. Le mélange altère le sang et modifie son poids spécifique ; l'opération doit donc être conduite aussi rapidement que possible. Des questions d'adhérence interviennent aussi pour fausser les résultats.

Le procédé de Roy [2] et celui de Lyonnet, basés sur le même principe, mais utilisant un mélange d'eau et de glycérine, le procédé de Fano [3], utilisant une solution de gomme arabique, exposent aux mêmes erreurs.

2° *Méthode de Schmaltz* [4]. — Seule la méthode de Schmaltz qui n'est autre que l'application à l'étude du sang, du *procédé du flacon* utilisé par les physiciens pour la recherche des poids spécifiques,

[1] Hammerschlag. *Wien. klin. Woch*, 1890, p. 1018.
[2] Roy. *Proceed. of phys. Society*, mars 1884.
[3] Fano. *Lo Sperimentale*, octobre 1882.
[4] Schmaltz. *Arch. f. klin. Med.*, t. XLVII, p. 145.

possède une rigueur suffisante ; mais elle est longue, délicate et exige une balance de précision. Le flacon est ici remplacé par un tube à vaccin effilé à ses deux extrémités, qu'on pèse successivement vide, plein d'eau et plein de sang.

Densité du sang normal. — Les chiffres indiqués pour la densité du sang diffèrent un peu suivant les observateurs :

Suivant	Landois [1]	la densité varie de.........	1045-1075 ; 1054 en moyenne.
—	Lloyd Jones [2]	—	1036-1068
—	Peiper [3]	—	1045-1066
—	Hammerschlag	—	1056-1063

Variations physiologiques. — *Sexe.* — La densité varie normalement de 1055 à 1060 chez l'homme, de 1050 à 1055 chez la femme.

Age. — Suivant Lloyd Jones, chez le nouveau-né, la densité du sang est en moyenne de 1066. Elle s'abaisse progressivement après la naissance et, entre la deuxième semaine et la deuxième année, elle atteint un minimum de 1048 chez les garçons, de 1050 chez les filles. La densité s'élève ensuite peu à peu pendant la seconde enfance et l'adolescence pour atteindre un maximum de 1058 entre 35 et 45 ans chez l'homme ; un maximum de 1054 après la ménopause chez la femme. Elle augmenterait encore dans les deux sexes pendant la vieillesse, et pourrait atteindre à cette période des chiffres aussi élevés que chez les nouveau-nés.

Suivant Schiff [4], la densité du sang subit chez les nouveau-nés des variations comparables à celles du nombre des globules rouges : Pendant les dix premiers jours, elle va en diminuant et tombe de 1080 à 1060 ; elle est plus élevée chez les enfants vigoureux, chez ceux dont le cordon a été lié tardivement, et chez ceux qui n'ont pas d'ictère.

Alimentation. — L'absorption d'eau ou d'aliments solides ne modifie la densité que très légèrement.

Menstruation. — Schmaltz a constaté une légère augmentation de la densité après les règles (de 1054 à 1057).

[1] Landois. *Eulenburg's Real Encyclop.*, art. Sang.
[2] Lloyd Jones. *J. of physiology*, t. VIII, p. 1.
[3] Peiper. *Centralbl. f. klin. Med.*, 1891, n° 12.
[4] Schiff. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd LIV, p. 1).

Grossesse, accouchement. — Lloyd Jones a trouvé dans dix cas durant la grossesse et après l'accouchement, une légère diminution de la densité.

Variations diurnes. — Suivant Schmaltz, le maximum de la densité à l'état normal s'observe entre 7 et 8 heures du matin (1060,9); dans la journée, de 11 heures du matin à 8 heures du soir, la densité s'abaisse (1058,8).

Variations pathologiques. — La densité est diminuée dans les anémies et dans les maladies cachectisantes. On l'a vue tomber à 1025. Elle est légèrement abaissée dans la néphrite parenchymateuse, tandis qu'elle ne l'est point dans la néphrite interstitielle. Inversement, elle augmente dans l'asystolie chronique, le choléra, les diarrhées abondantes où elle peut s'élever jusqu'à 1070; dans le diabète elle est légèrement augmentée.

Le poids spécifique du sang varie avec le nombre et la masse des globules et la quantité d'hémoglobine : il est sensiblement proportionnel à la quantité d'hémoglobine, de sorte qu'on a proposé de remplacer l'hémoglobinimétrie, qui exige des appareils coûteux et compliqués, par la densimétrie qui ne demande qu'un dispositif assez simple. La table d'Hammerschlag, ou celle de Schmaltz, indique les concordances entre la densité du sang et la quantité d'hémoglobine appréciée au moyen de l'appareil de Fleischl. Nous indiquerons la première des deux :

POIDS SPÉCIFIQUE		HÉMOGLOBINE	
1033-1035	=	25-30	p. 100
1035-1038	=	30-35	»
1038-1040	=	35-40	»
1040-1045	=	40-45	»
1045-1048	=	45-55	»
1048-1050	=	55-65	»
1050-1053	=	65-70	»
1053-1055	=	70-75	»
1055-1057	=	75-85	»
1057-1060	=	85-95	»

Toutefois, les résultats ne sont pas absolument concordants; certaines conditions pouvant encore fortement influencer la densité du sang. Ainsi, dans la leucémie, le poids spécifique du sang est relative-

ment beaucoup plus élevé que la quantité d'hémoglobine, à cause du grand nombre de leucocytes. Au contraire, dans l'anémie pernicieuse, la quantité d'hémoglobine est plus considérable qu'on ne le croirait si on l'appréciait au moyen de la densité du sang. A cause de ce manque de concordance entre les résultats de la densimétrie et de l'hémoglobinimétrie, à cause de son défaut de précision, le procédé d'Hammerschlag ne mérite pas de remplacer en pratique les méthodes de dosage direct de l'hémoglobine.

§ VI. — Sédimentation du sang.

Lorsqu'on empêche le sang de se coaguler, il sédimente : les globules rouges et blancs tombent au fond du tube qui contient le sang tandis que le plasma surnage.

La sédimentation peut être obtenue par la centrifugation ou par le repos.

1° **Par centrifugation.** — Hedin[1] chercha le premier à mesurer le sédiment sanguin et inventa dans ce but un appareil appelé *hématocrite*, basé sur le principe du lactocrite déjà utilisé dans l'industrie.

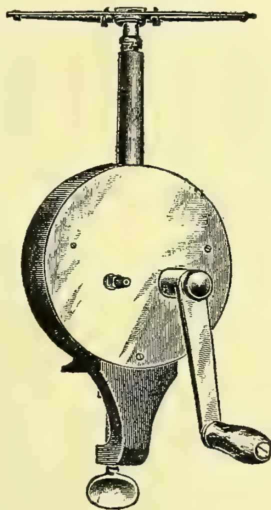


Fig. 3. — Hématocrite.

C'est un tube de verre, d'un millimètre de diamètre intérieur, divisé en 50 parties égales, qu'on peut placer sur un centrifugeur.

La sédimentation peut être obtenue avec du sang pur ou avec du sang dilué.

Dans le premier cas on remplit exactement l'appareil avec le sang à examiner.

Dans le second cas, ce sang recueilli avec une pipette graduée est mélangé à une quantité égale d'une solution aqueuse de bichromate de potasse à 2,5 p. 100 (méthode de Daland)[2] et introduit dans l'hématocrite de façon à le remplir exactement. Le tube est ensuite placé sur un centrifugeur et on le soumet

[1] Hedin. Ein neuer Apparat zur Untersuchung des Blutes. *Scandinavisches Archiv für Physiologie*, 1899, II, p. 134.

[2] J. Daland. Uber das Volum der rothen und weissen Blutkörperchen. *Fortschritte der Medicin*, 1891, n° 21.

à une rotation rapide durant deux minutes. L'opération terminée, on lit sur l'hématocrite le nombre de divisions qu'occupe le sédiment et on a ainsi la proportion de ce sédiment pour 100 parties de sang.

Si l'on a introduit dans l'hématocrite, non pas du sang pur, mais un mélange à parties égales de sang pur et de solution de bichromate de potasse, il faut multiplier par 2 le chiffre de la graduation lu sur l'instrument.

2° **Sédimentation spontanée.** — Biermacki[1], O. Müller[2] préfèrent la sédimentation spontanée qui donne des résultats plus constants. Elle peut être étudiée au moyen de la *méthode de Marcano* [3].

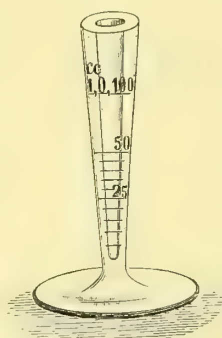


Fig. 4. — Verre à sédimentation.

L'appareil se compose : 1° d'une pipette de 15 centimètres graduée en millimètres cubes ; 2° d'un verre conique portant des divisions qui répondent chacune à un volume de 5 millimètres cubes.

On aspire dans la pipette du sang jusqu'à la division 25, puis du sérum formolé jusqu'à la division 100. On souffle lentement le contenu de la pipette dans le verre que l'on bouche et abandonne au repos. Le sang ne se coagule pas, et sédimente. La chute des globules a lieu lentement ; le liquide commence à s'éclaircir au bout de quelques minutes, et généralement la séparation est complète après 24 heures.

La formule du sérum formolé est :

Solution de sulfate de soude de densité 1020........	=	100 cc.
Chlorure de sodium.............	=	1 gr.
Formol du commerce.........................	—	3 cc.

Il suffit alors de lire le nombre de divisions qu'occupe le sédiment et de le multiplier par 4 pour avoir le volume des globules pour cent parties de sang.

Le volume du sédiment est en moyenne à l'état normal de 50 p. 100 parties de sang.

Il diminue dans la chlorose, où il peut s'abaisser jusqu'à 20 ; dans l'anémie pernicieuse où on l'a vu tomber à 9 ; dans la tuberculose pulmonaire ; dans les néphrites chroniques ; dans la pneumonie ; après

1 Biernacki. Zur Methodik der Blutuntersuchungen. *Centralblatt für innere Medicin*, 1891, n° 31.

2 O. Muller. *Beobachtungen über spontane Sedimentirung*. Berlin, 1898.

3 G. Marcano. La sédimentation sanguine. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 mars 1901.

une injection intraveineuse de sérum artificiel; après une hémorragie; après les règles, etc. Au contraire, le sédiment augmente dans l'emphysème pulmonaire; il est normal chez les cardiaques, etc.

D'une façon générale, le volume du sédiment est en rapport avec la densité du sang, la quantité d'hémoglobine, et surtout avec le nombre des globules rouges. On ne peut toutefois, comme le voulait Daland, remplacer la numération des hématies par l'étude du sédiment, ce dernier subissant des oscillations propres dont la comparaison avec celles du nombre des hématies et de la quantité de l'hémoglobine pourrait être intéressante.

§ VII. — Résidu sec du sang.

La mesure du résidu sec (examen hygrémométrique), donne des renseignements comparables à ceux que fournit l'étude de la densité ou de la sédimentation.

Cette mesure peut être faite par le *procédé de Stintzing* qui consiste à peser le sang dans un verre de montre, d'abord à l'état frais, puis après évaporation à l'étuve en 24 heures. La différence entre les deux pesées donne la proportion d'eau contenue dans le sang.

A l'état normal, le sang de l'homme contient 21,6 p. 100 de résidu sec et 78,4 p. 100 d'eau ; celui de la femme contient 19,8 p. 100 de résidu sec et 80,2 p. 100 d'eau.

Askanazy [1] donne les chiffres suivants pour le résidu sec :

Chez l'homme, de 20,35 à 22,89 p. 100, en moyenne 21,92 p. 100
— la femme, de 19,58 à 21,46 — — 20,53 —

Dans les anémies chroniques, il y a diminution du résidu sec, et augmentation proportionnelle de l'eau ; il y a hydrémie.

Par contre, dans la leucémie, il y a augmentation du résidu sec due à la multiplication du nombre des leucocytes.

[1] Askanazy. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1897, t. XLIX. p. 385,

CHAPITRE III

ALCALINITÉ DU SANG

Le sang fait virer comme un alcali plus ou moins fort les indicateurs colorés usuels (tournesol, phtaléine du phénol, méthyl-orange, etc.) [1].

Cette réaction n'est pas due aux bicarbonates alcalins du sang comme on l'avait cru (Kraus), mais bien plutôt à ses phosphates monoacides alcalins et alcalino-terreux qui font virer au bleu le tournesol.

Si on met le sang en présence d'un excès d'acide fort, sa propriété d'influer sur les indicateurs colorés comme un alcali faible peut être annihilée. Il semble donc qu'on puisse mesurer par ce moyen la valeur de l'alcalinité du sang. Mais, il ne s'agit pas là d'une véritable saturation ; la nature des réactions chimiques qui se passent nous échappe à peu près complètement, et le phénomène ne possède ni lois connues ni limites précises. On est étonné en effet de voir que l'alcalinité du sang, liquide qui présente dans les conditions physiologiques une composition remarquablement constante, ait été appréciée aussi différemment par les divers expérimentateurs.

Une des causes qui contribuent à enlever toute rigueur à la mesure de la réaction du sang a été indiquée par A. Lumière, L. Lumière et Barbier. Ces auteurs ont montré l'influence que peut avoir sur la limite de la saturation par un acide la présence dans le sang des albuminoïdes dissous et de l'urée, substances douées de propriétés réellement basiques, sans influence cependant sur les indicateurs colorés, et qui par suite absorbent, sans contrôle, une quantité d'acide variable.

En réalité, au point de vue de ses fonctions chimiques, comme l'avaient déjà fait remarquer Setschenow, R. Maly et Lambling, le

[1] Marcel Labbé. Les variations de l'alcalinité du sang. *Presse médicale*, 18 octobre 1902.

sang est acide à cause des sels acides, probablement des phosphates mono et biacides qu'il contient.

Pour comprendre ce fait, en apparence paradoxal, il faut savoir qu'au point de vue chimique, alcalinité au tournesol et fonction basique ne concordent pas toujours : une liqueur peut influencer comme un alcalin les indicateurs colorés, et pourtant être acide en réalité. Tel est le cas du sang. Il contient des sels instables mono ou biacides qui agissent sur les indicateurs colorés comme des alcalis faibles et qui ont cependant des fonctions acides puisqu'ils peuvent passer à l'état de sels neutres si on les met en présence d'une quantité suffisante d'un alcali vrai (potasse ou soude caustique).

Il serait donc plus exact de mesurer l'acidité vraie du sang; malheureusement on ne connaît pas jusqu'à présent de méthode d'indication colorée, ne réagissant pas sous l'influence des sels neutres comme les carbonates et les phosphates, et ne virant précisément qu'à l'apparition d'un excès d'alcali; ce qui rend impossible l'institution d'une méthode pratique de mesure.

Cependant l'étude de l'alcalinité du sang, telle qu'elle a été pratiquée jusqu'à maintenant, bien qu'elle soulève de nombreuses et justes critiques au point de vue chimique, présente un véritable intérêt biologique, venant de ce que la plupart des expériences ont été faites dans les mêmes conditions ou dans des conditions très analogues, et que, par suite, sans connaître la loi qui peut présider à la saturation d'une liqueur aussi complexe que le sang, leurs résultats restent dans une certaine mesure comparables entre eux.

L'appréciation du degré d'alcalinité pour un cas donné, variant dans des proportions considérables, selon la technique employée, n'a d'intérêt qu'en tant qu'elle sert de base pour des recherches comparatives. Il importe peu de connaître le chiffre qui mesure l'alcalinité du sang dans un cas donné ; ce qui est intéressant, c'est d'observer les variations en plus ou en moins de cette alcalinité au cours d'un état pathologique et de constater les rapports qui existent entre les variations de l'alcalinité du sang et l'évolution des maladies. Les modifications qualitatives de l'alcalinité du sang dans les cas pathologiques paraissent se faire dans le même sens pour un même groupe d'affections, ce qui permet d'établir quelques lois biologiques.

§ Ier. — Technique.

Pour faire la recherche *qualitative* de l'alcalinité du sang, il suffit de faire tomber sur une feuille de papier de tournesol neutre, glacé et sensibilisé sur une seule face (dit papier des confiseurs) une goutte de sang, et de l'essuyer après quelques secondes avec un linge humide ; le papier prend au niveau de la goutte de sang une teinte bleue plus ou moins marquée. Malheureusement, le procédé n'est pas assez sensible pour apprécier les variations de l'alcalinité du sang qui oscille dans d'étroites limites.

Il faut donc recourir à une étude *quantitative*. Nous sommes en présence d'une multitude de méthodes de dosage, chaque auteur préconisant la sienne ; nous venons de voir qu'il y a des raisons générales qui viennent infirmer la valeur absolue de chacune de ces méthodes ; aussi exposerons-nous seulement les plus simples et celles qui ont paru donner les résultats les plus intéressants, sans revenir à nouveau sur la critique de chacune d'elles.

Toutes les méthodes reposent sur un même principe : saturer l'alcalinité apparente du sang par une solution acide titrée, et, d'après la quantité d'acide employée, calculer la valeur de cette alcalinité.

La nature de l'acide employé pour saturer l'alcalinité du sang varie avec chaque expérimentateur ; on a utilisé : l'acide phosphorique (Zuntz), l'acide tartrique (Lassar, Lépine, Landois, Lœwy), l'acide oxalique (Lépine, Drouin), l'acide acétique (Lépine et Martz), l'acide sulfurique (Rigler), l'acide chlorhydrique (Lumière).

Le dispositif choisi pour faire le mélange du sang et de l'acide est différent pour chaque auteur.

La quantité de sang nécessaire au titrage varie de quelques gouttes à plusieurs centimètres cubes ; beaucoup de sang rend le procédé plus rigoureux, mais plus difficile à appliquer dans les conditions de la pratique ordinaire.

On se sert ordinairement du sang total ; mais nous ne voyons pas pourquoi on ne doserait pas plutôt l'alcalinité du sérum, puisque c'est surtout aux sels alcalins de celui-ci qu'est due la réaction du

sang ; l'emploi du sérum à la place du sang facilite singulièrement l'opération ; aussi avons-nous imaginé une méthode pour le dosage de l'alcalinité du sérum qui pourra sans doute donner des résultats intéressants, quoique peut-être différents de ceux que l'on obtient par les autres méthodes.

Le choix du réactif coloré indicateur de la réaction a une grande importance. Le tournesol est le plus souvent employé, à l'état de teinture ou de papier coloré ; malheureusement, le virage de la solution est lent et difficile à apprécier ; le papier glacé sur une face est préférable. La phénolphtaléine ne peut être choisie à cause de sa couleur qui se confond avec celle du sang dilué, et de sa sensibilité à l'acide carbonique du sang et de l'air. L'acide rosolique ou coralline jaune présente les mêmes inconvénients à un plus faible degré. La méthode iodométrique offrirait, d'après A. Lumière, L. Lumière et Barbier, une sensibilité bien supérieure à toutes les autres.

De toutes les méthodes préconisées, nous ne retiendrons que celles de Rigler, de Lumière et de Drouin.

1° Le *Procédé de Rigler* est une simple modification d'une méthode indiquée antérieurement par Fodor.

Rigler [1] verse une certaine quantité de sang dans un flacon contenant 10 centimètres cubes d'alcool absolu. Le mélange de l'alcool au sang ne modifie pas son alcalinité. La tare du flacon avant et après l'addition du sang donne exactement le poids de sang ajouté. Dans l'alcool absolu, le sang coagule ; on le laisse reposer une demi-heure, puis on verse 10 cent. cubes d'eau distillée ; on agite et on laisse encore reposer une demi-heure. Dans ces conditions, le sang communique à l'alcool dilué une réaction alcaline.

On verse alors goutte à goutte, avec une burette de Mohr, une solution d'acide sulfurique titrée à 50 pour 1000 ; après chaque goutte, on essaie la réaction avec du papier de tournesol laqué rouge ; lorsque le papier ne bleuit plus, c'est que la solution alcoolique est neutralisée.

Il est facile, d'après la quantité de solution acide employée, de déduire la valeur de l'alcalinité du sang essayé.

2° Dans le *Procédé de Lumière* [2], basé sur l'iodométrie, on prépare les solutions suivantes :

[1] Rigler. Das Schwanken der Alkalinität des Gesammtblutes und des Blutserums bei verschiedenen gesunden und kranken Zuständen. *Centralblatt für Bakteriologie*, 1901, 13 Décembre, T. XXX, n° 22.

[2] A. Lumière, L. Lumière et Barbier. Titrage de l'alcalinité du sang. *Archives de médecine expérimentale* 1901, Novembre.

A. Iodure de potassium...........	50	grammes.
Iodate de potassium...........	13	—
Eau..........	500	—

B. HCl à 1/8 normal (2 gr. 92 par litre).
C. Hyposulfite de soude (à 1 gr. 5 par litre).
D. NaCl à 30 pour 100.

On introduit dans un ballon jaugé de 35 cent. cubes, bouché à l'émeri, 5 cent. cubes de la liqueur acide B. On tare le ballon et on y ajoute 20 à 30 gouttes de sang. On pèse de nouveau et on calcule quel volume de liqueur acide il faut ajouter pour avoir exactement 5 cent. cubes de liqueur acide par gramme de sang. On ajoute ce volume supplémentaire d'acide qu'on a calculé et on complète jusqu'au trait de jauge avec la solution salée D. On agite le ballon et on l'abandonne une heure.

D'autre part, on prépare un ballon témoin avec 5 cent. cubes de liqueur acide et 30 cent. cubes de solution salée.

On filtre alors le contenu du premier ballon et on prélève 10 cent. cubes de la liqueur filtrée que l'on place dans un flacon de 50 cent. cubes en présence de 2 cent. cubes de liqueur iodure-iodate A. On effectue la même opération avec le ballon témoin. On titre alors, avec la liqueur d'hyposulfite C et l'empois d'amidon comme indicateur, les deux flacons ainsi préparés ; et, à l'aide des deux chiffres obtenus, on calcule quelle est la quantité d'acide qui a disparu dans la neutralisation du sang.

Tel est, en résumé, le procédé de Lumière. Il est nécessaire, pour en bien comprendre la pratique, assez compliquée, de se reporter à l'exemple détaillé décrit par les auteurs et qu'il serait trop long de rapporter ici. Cette méthode paraît être plus délicate et plus exacte que celle de Rigler. A condition de n'apporter aucune modification à la technique et de se servir toujours de la même solution acide, la limite des erreurs est très peu étendue et on obtient des résultats qui peuvent, d'après les auteurs, être légitimement comparés. En réalité elle est trop compliquée et trop longue pour entrer dans la pratique clinique et il vaut mieux s'en tenir encore à la méthode beaucoup plus simple de Drouin [1].

3° Suivant le *Procédé de Drouin*, on prépare : 1° une solution d'acide oxalique à 2,1 p. 1000 ; 2° une solution de sulfate de soude à 10 p. 1000.

Dans une rangée de 10 godets, il verse de droite à gauche des quantités croissantes d'acide oxalique, et décroissantes de sulfate de soude, de façon à avoir dans tous le même volume total :

Solution d'acide oxalique.........	10 gouttes,	9 gouttes.......		1 goutte.
Solution de sufate de soude.......	1 —	2 —	......	10 —

Le sang, recueilli avec une pipette graduée, et versé dans un volume connu d'une solution de sulfate de soude pour empêcher la coagulation, est réparti éga-

[1] Drouin. *Hémoalcalimétrie.* Thèse de Paris, 1892.

lement et en quantité connue dans les godets. Chacun de ceux-ci est alors essayé avec du papier de tournesol. Il suffit de déposer sur du papier glacé de tournesol neutre une goutte venant de chacun des godets ; on essuie en même temps toutes les gouttes ; celles de gauche font virer au rouge, celles de droite font virer au bleu ; entre les deux, il en est une qui a une réaction neutre ; dans le godet qui l'a fournie, la quantité d'acide versé représente l'alcalinité du volume de sang déposé.

Gautrelet[1] a légèrement modifié la technique de Drouin, de façon à donner à la méthode une sensibilité plus grande.

Citons parmi les autres méthodes :

1° La méthode de Landois[2] ;

2° La méthode de Zuntz et Lœwy[3] ;

3° L'hémoalcalimétrie de Engel ;

4° La méthode de Brandenburg[4] ;

5° La méthode de Schultz-Schultzenstein[5] ;

6° La méthode de A. Dare[6]. Cet auteur a proposé de mesurer l'alcalinité du sang par la quantité d'acide tartrique nécessaire pour faire disparaître les deux bandes de l'oxyhémoglobine ; son procédé ne donne pas les mêmes résultats que les autres.

7° La méthode électrolytique (Höber, Henri)[7] ;

8° La méthode gazométrique (Walter, Krauss)[8], qui repose sur le dosage de l'acide carbonique du sang.

§ II. — Alcalinité du sang à l'état physiologique.

Le sang est alcalin à l'état normal. Le nombre de milligrammes de soude qui représente l'alcalinité de 100 cent. cubes de sang est : suivant Rumpf et Landois, de 182 à 218 milligr. ; suivant Lépine, de 203 à 276 milligr. ; suivant Berend, de 450 à 500 milligr. ; suivant Tauszk, de 700 à 800 milligr.

[1] Gautrelet. *Les pigments respiratoires.* Thèse de doctorat ès-sciences, Paris, 1903. On trouvera dans cette thèse une étude très documentée de l'alcalinité du sang chez l'homme et les animaux.

[2] Landois. *Physiologie de Landois*, p. 16.

[3] Zuntz et Loewy. *Centr. f. d. med. Wissen.*, 1894, t. XXXIII, p. 785.

[4] Brandenburg. *Zeit. f. klin. Med.*, Bd. XXVI, II. 3. u. 4, 1889, et *Ver. f. inn. Med.*, 25 nov. 1901.

[5] Schultz-Schultzenstein. *Centralblatt f. d. med. Wissenschaften*, 1894, p. 801.

[6] A. Dare. *Semaine médicale*, 31 déc. 1902.

[7] V. Henri. La dissociation électrolytique et la mesure de l'alcalinité du sang. *Revue générale des sciences*, 15 avril 1902.

[8] Krauss. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1890, t. XXVI, p. 186.

Brandenburg, qui sépare les alcalis dialysables des alcalis non dialysables liés à l'albumine, admet que l'alcalinité totale du sang équivaut à 300 milligr. de soude, tandis que l'alcalinité dialysable en représente 60 milligr.

De ces variations très considérables, il résulte que les chiffres ne sont comparables entre eux qu'à condition d'être obtenus par le même procédé. Cependant les résultats généraux obtenus par les différents expérimentateurs concordent à peu près.

Chez les individus sains l'alcalinité du sang oscille dans d'étroites limites.

Elle n'est pas la même aux différents *âges*. Berend et Preisich [1] ont vu que, très forte au moment de la naissance et pendant le cours de la première année, elle baisse ensuite très rapidement, atteint son minimum entre 1 et 3 ans, puis s'élève de nouveau pour atteindre, vers l'âge de 16 ans, le même taux que chez les adultes. Chez les vieillards, elle s'abaisse de nouveau.

L'alcalinité du sang augmente un peu durant le cours de la *digestion* (Lépine, Canard, Drouin, Dessèvre, etc.). Strauss est d'un avis opposé. Le jeûne fait, au contraire, suivant la plupart des auteurs, baisser l'alcalinité du sang. L'hyperalcalinité du sang pendant la période digestive concorde avec celle de l'urine et s'expliquerait par la spoliation des principes acides nécessaires à la sécrétion du suc gastrique.

L'alcalinité diminue après un exercice violent, dans l'état de *fatigue* (Tauszk, Burckardt), ce qui est peut-être en rapport avec la production exagérée d'acide lactique dans les muscles. Burckardt et Minkowski, en tétanisant des animaux par la strychnine, ont produit une diminution de l'alcalinité du sang.

L'alcalinité du *sang total* est toujours plus élevée que celle du *sérum* (Limbeck et Steindler, Rigler), à l'état physiologique et même à l'état pathologique ; cela peut être dû à ce que, dans l'alcalinité du sang total, interviennent les albuminoïdes des globules blancs et des globules rouges dont la fonction est basique.

L'alcalinité du *sang frais* va en diminuant rapidement depuis

[1] Berend et Preisich. *Magyar Orvosi Archivum*, 1895.

la sortie des vaisseaux jusqu'au moment de la coagulation (Zuntz, Winternitz, V. Jaksch, Drouin). Elle ne varie plus dans le sérum. Zuntz a vu l'alcalinité de 100 grammes de sang frais tomber en deux minutes de 330 à 170 milligrammes de soude.

Le sang *artériel* est un peu plus alcalin que le sang *veineux*, mais la différence est faible (Drouin) ; elle est de moins de 1/5 (Garel et Canard).

L'alcalinité du sang varie dans la *série animale ;* les différents vertébrés énumérés d'après l'ordre de l'alcalinité croissante du sérum se trouvent groupés en classes qui correspondent à leurs affinités zoologiques ; l'alcalinité a son maximum chez les oiseaux ; dans son ensemble elle paraît augmenter en même temps que l'activité respiratoire et que la proportion d'hémoglobine dans le sang. De même l'alcalinité s'abaisse pendant la période de sommeil chez les animaux hibernants. Ces faits concordent avec les données de la chimie, qui nous montre les oxydations organiques favorisées par l'alcalinité. Gautrelet les a interprétés en établissant un rapport entre l'activité des échanges organiques et l'alcalinité du sang.

Pour les animaux qui sont plongés dans un milieu liquide, il y a un rapport entre l'alcalinité du milieu extérieur et celle du sang ou de l'hémolymphe ; ce rapport est plus intime pour les invertébrés marins que pour les poissons osseux.

Par une méthode détournée, Mylius est arrivé à comparer la réaction alcaline des divers *éléments histologiques* du sang : les noyaux des leucocytes sont neutres ou acides, le protoplasma des leucocytes et surtout celui des lymphocytes est alcalin ; les plaquettes sanguines sont fortement alcalines ; les globules rouges sont neutres ou acides ; le plasma et surtout la fibrine sont alcalins.

§ III. — Modifications de l'alcalinité par les agents thérapeutiques.

Les médications sont-elles capables de faire varier la réaction du sang ? On conçoit quelle importance cela pourrait avoir pour l'appréciation des effets thérapeutiques produits par une cure thermale alcaline comme la cure de Vichy, quel intérêt il y aurait à

pouvoir augmenter ou diminuer à volonté l'alcalinité du sang troublée dans les maladies, en particulier dans celles qui peuvent être attribuées à une intoxication acide, comme le coma diabétique.

Malheureusement, jusqu'ici nous possédons peu de données précises sur ce sujet.

On sait seulement que l'absorption d'eaux alcalines, de bicarbonate de soude ou de salicylate de soude (Lépine) [1] augmente l'alcalinité du sang; il en serait de même pour les inhalations de nitrite d'amyle ou d'ozone (de Renzi et Marotta) [2]. Les modifications obtenues par ces moyens sont minimes et passagères. Charon et Briche ont essayé, dans un but thérapeutique, d'augmenter l'alcalinité du sang des épileptiques par injections sous-cutanées répétées de solutions alcalines; ils n'ont obtenu ainsi qu'une augmentation fugace de l'alcalinité, qui disparaît au bout d'une heure.

On avait accusé autrefois les alcalins de provoquer de l'anémie et de mener à une véritable cachexie lorsque le traitement était continué pendant trop longtemps. Pupier [3] a fait justice de cet opinion.

Certains auteurs ont observé la diminution de l'alcalinité du sang après absorption d'acides dilués, de limonades acides (Lassar) [4], dans le régime carné. Mais cette modification paraît être bien faible et même douteuse, car plusieurs expérimentateurs n'ont pu l'obtenir. Hoffmann a montré que l'alcalinité du sang persiste chez les carnivores quel que soit le genre du nourriture auquel on les soumet. Walter [5], Hutchinson, Göthgens [6] ne sont jamais parvenus à rendre acide le sang des animaux, malgré l'ingestion abondante d'acides.

Le sang paraît conserver à l'état normal son alcalinité, et résister énergiquement aux causes capables de la modifier. Ce n'est que dans les conditions pathologiques que le mécanisme régulateur devient insuffisant à maintenir l'équilibre de réaction du sang.

[1] Lépine. *Semaine médicale*, 1897, 3 mai.
[2] De Renzi et Marotta. *Riv. clin. e therapeut.*, 1885.
[3] Pupier. *Académie des sciences*, 1875.
[4] Lassar. *Pflüger's Archiv*, t. IX, p. 44.
[5] Walter. *Arch. f. exp. Path.*, 1877, t. VII, p. 149.
[6] Göthgens. *Med. Centralbl.*, 1872, p. 833.

§ IV. — **Modifications de l'alcalinité dans les états pathologiques.**

Les modifications de l'alcalinité du sang dans les états pathologiques ont été étudiées expérimentalement chez les animaux et cliniquement chez l'homme.

Fodor [1] établit d'abord que le sang des animaux alcalinisés avec du carbonate de soude ou de potasse se montre plus fortement bactéricide *in vitro* que le sang des animaux non traités. Cette augmentation du pouvoir bactéricide est sans doute cause que les animaux alcalinisés sont plus résistants à l'infection charbonneuse ; Behring [2] attribue à la forte alcalinité du sang des rats blancs l'immunité naturelle de ces animaux à l'égard du charbon.

Roux et Nocard, Arloing, Cornevin et Thomas [3] accordent aussi une grande importance à l'alcalinité du sang dans la résistance à l'infection.

Par contre, l'alcoolisme, la fatigue, qui diminuent la résistance à l'infection ont aussi pour effet de diminuer l'alcalinité du sang (Zagari) [4].

Calabrese [5] voit augmenter l'alcalinité du sang des animaux qu'il immunise contre le charbon et la diphtérie ou qu'il traite par le sérum antitoxique.

Fodor [6] conclut de ses expériences que les animaux réagissent à l'infection par une légère augmentation de l'alcalinité du sang, à laquelle fait suite bientôt une diminution plus ou moins considérable. Si l'infection est mortelle, l'alcalinité baisse progressivement jusqu'à la mort ; si elle est curable, l'alcalinité ne baisse que légèrement et bientôt on la voit, au contraire, remonter et devenir plus élevée même qu'avant l'infection.

Cantani [7] voit que chez les animaux traités par le sérum antidiphtérique, l'alcalinité augmente pour revenir à la normale au bout

1 Fodor. *Deutsche med. Woch.*, 1887.
2 Behring. *Centralbl. f. klin. Med.*, 1888, n° 36.
3 Cornevin et Thomas. *Le charbon symptomatique du bœuf.* Leipzig, 1865.
4 Zagari. *Giorn. intern. della scienze medic.*, 1892.
5 Calabrese. *Ibidem.*
6 Fodor. *Centralblatt f. Bakteriologie*, Bd XVII, n° 7.
7 Cantani. *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1896, Bd XX, n° 16.

de 3 jours ; si on injecte aux animaux ainsi immunisés une dose mortelle de toxine, elle ne fait pas baisser l'alcalinité comme cela a lieu quand on injecte la toxine seule.

Fodor et Rigler [1], expérimentant avec les vaccins du charbon et du rouget du porc, avec l'antitoxine tuberculeuse de Maragliano, ont établi que, tandis que les microbes et toxines diminuent constamment et progressivement jusqu'à la mort l'alcalinité du sang, les vaccins et les antitoxines l'augmentent au contraire.

Rigler [2] étudie la courbe de l'alcalinité chez les animaux intoxiqués avec des substances chimiques (organiques ou inorganiques) comme le phosphore, le chlorate de potasse, l'acide picrique, l'acide gallique, la pilocarpine, l'atropine, et constate que ces toxiques produisent le même effet que les toxines microbiennes et font baisser l'alcalinité du sang. Il reprend les expériences sur les antitoxines et les vaccins et constate que les sérums antitoxiques produisent une augmentation rapide, considérable, mais passagère de l'alcalinité, tandis que les vaccins produisent une augmentation plus lente et plus durable.

On ne peut s'empêcher d'établir un véritable parallélisme entre les variations de l'alcalinité et le mode d'établissement de l'immunité : les sérums antitoxiques qui produisent une immunité passive rapide, mais peu durable, déterminent aussi une augmentation rapide, mais passagère, de l'alcalinité; tandis que les vaccins qui amènent une immunisation active, lente à se constituer, mais durable, donnent aussi une augmentation lente et durable de l'alcalinité du sang.

Les observations faites au cours des *maladies infectieuses chez l'homme* concordent avec les résultats expérimentaux. Jaksch [3], Kraus [4], Peiper [5], Rumpf [6], Lépine, Dessèvres, et la majorité des auteurs ont noté la diminution de l'alcalinité du sang, chez les sujets atteints de maladies fébriles. Seuls les résultats de Lœwy [7], de

1 Fodor et Rigler. *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1897, Bd XXI, n° 4.
2 Rigler. *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1901, 18 décembre.
3 Jaksch. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd XIII.
4 Kraus. *Zeitschr. f. Heilkunde*, Bd X.
5 Peiper. *Virchow's Archiv*, Bd. CXVI.
6 Rumpf. *Centralblatt f. klin. Med.*, 1891.
7 Lœwy. *Centralbl. f. med. Wissenschaften*, 1894.

Limbeck et Steindler [1], de Strauss sont discordants. Pour eux, l'alcalinité du sang augmente ou varie sans règle précise dans les maladies fébriles.

Pour tous les auteurs, en particulier pour Lépine, Jaksch, Strauss, Dessèvres, l'alcalinité du sang diminue chez les *pneumoniques*. Karfunkel est le seul à la trouver augmentée.

Pour tous, sauf pour Strauss, l'alcalinité baisse aussi d'une façon progressive dans la *pleurésie sérofibrineuse aiguë*.

Dans la *fièvre typhoïde*, l'alcalinité s'élève parfois légèrement au début de la maladie, mais elle subit dans la suite une diminution progressive.

Dans l'*érysipèle*, l'hémoalcalinité diminue suivant Dessèvres ; elle augmenterait progressivement suivant Karfunkel.

Dans les *fièvres éruptives*, l'hémoalcalinité augmenterait au début, pour diminuer ensuite suivant Dessèvres. Berend et Preisich ont vu dans la scarlatine, la rougeole et la diphtérie l'alcalinité du sang diminuer fortement, pour remonter au moment de la convalescence et dépasser même le titre normal.

Hayem a vu l'alcalinité du sang baisser dans le *choléra*.

Les opinions des auteurs sur la réaction du sang dans le *rhumatisme articulaire aigu* sont très discordantes, ce qui s'explique sans doute en partie parce que tous n'ont pas tenu compte de l'action du traitement par le salicylate de soude.

L'hémoalcalinité serait augmentée dans les *septicémies*, suivant Strauss, Dessèvres.

L'appréciation de l'alcalinité est plus difficile au cours des *maladies chroniques*.

Dans la *tuberculose pulmonaire*, à la période de début, les résultats varient suivant les auteurs ; à la période des cavernes, on admet en général, une diminution de l'alcalinité ; cette diminution progresse avec la cachexie.

Dans la *malaria*, l'alcalinité est diminuée, suivant Drouin.

Chez les *cancéreux*, l'hémoalcalinité est diminuée pour la plupart des auteurs. Elle serait augmentée suivant Karfunkel, variable suivant Strauss.

[1] LIMBECK et STEINDLER. *Centralbl. f. klin. Med.*, 1895, n° 27.

Chez les *diabétiques,* Mialhe avait signalé l'acidité du sang. Presque tous les auteurs qui ont étudié cette question (Wolpe, Minkowski, Strauss, Jaksch, Rumpf, Lépine, Canard, Dessèvres), admettent que l'alcalinité est diminuée ; Löwy, Magnus-Levy, Strauss, opérant avec la méthode de Zuntz et Löwy, ont trouvé au contraire l'alcalinité augmentée, sauf dans le coma diabétique ; Lépine a montré que la diminution est surtout marquée dans le coma diabétique, ce qui concorde avec l'opinion de la majorité des auteurs qui attribuent cet accident à une intoxication acide. On connaissait déjà les bons effets de la médication alcaline sur certains diabètes ; on a cherché à traiter le coma diabétique par les alcalins à haute dose ; Lépine a fait des injections intra-veineuses de chlorure de sodium et de bicarbonate de soude et obtenu par ce moyen une rémission temporaire du coma.

La constatation, faite par Garrod, de l'acide urique en excès dans le sang des *goutteux* lui avait fait admettre une diminution de l'alcalinité du sang. En réalité, il n'y a pas de rapport entre ces deux faits ; il ne faut pas oublier, en effet, que l'acide urique existe dans le sang à l'état d'urate de soude, et que, dans le titrage de l'alcalinité, il n'intervient point comme un acide, mais comme un sel neutre. Les recherches faites sur l'alcalinité du sang chez les goutteux n'ont du reste pas permis d'attribuer à l'acidité du sang et des humeurs un rôle dans la pathogénie des accès. Klemperer, Luff, Magnus-Levy n'ont pas trouvé l'alcalinité du sang diminuée chez les goutteux, même au moment de l'accès de goutte aiguë.

Dans le *rhumatisme chronique,* l'alcalinité est abaissée, suivant Drouin, Hutchinson, Dessèvres.

Dans les *affections des voies digestives,* lorsque le contenu acide de l'estomac est éliminé par des vomissements ou par des lavages, l'hémoalcalinité est augmentée.

La *narcose chloroformique*, la *saignée* diminuent l'alcalinité du sang.

Les *intoxications* par certaines substances qui ne jouissent pas par elles-mêmes de propriétés acides abaissent l'alcalinité du sang. Il en est ainsi dans l'empoisonnement lent par le fer et le manganèse, par l'arsenic, l'iode, le mercure, le nitrite de sodium, l'oxalate de soude, la toluylène-diamine, l'hydrogène arsénié, le pyrogallol, etc.

Krauss attribue l'hypoalcalinité à la destruction des globules par les agents toxiques et aux produits acides de la globulolyse.

L'alcalinité du sang a été recherchée encore dans *divers états pathologiques* : on l'a trouvée généralement diminuée dans les néphrites, l'urémie, les affections hépatiques, l'ictère (de Renzi et Marotta), l'ictère grave (Drouin), les cachexies, la maladie bronzée d'Addison, les leucémies, les anémies.

L'alcalinité peut être très diminuée, mais jamais elle n'est remplacée par une réaction acide du sang ou du sérum. Les seuls auteurs qui aient observé la réaction acide du sang ou du sérum (Miahle, Lenoble, de Renzi et Marotta) n'ont pas étudié l'alcalinité en saturant le sang par des acides, mais ils ont apprécié la réaction du sang directement à l'aide du papier de tournesol ; aussi sont-ils arrivés à des résultats qui ne concordent pas avec ceux des autres observateurs.

Les seules notions un peu précises qui semblent se dégager des études sur l'alcalinité du sang et de ses variations dans les maladies, se résument dans les quelques faits suivants : Au cours des maladies infectieuses et des intoxications bien définies, nous voyons et, à ce point de vue les résultats de l'observation chez l'homme concordent avec ceux de l'expérimentation chez l'animal, qu'il existe un rapport entre la réaction du sang et la résistance de l'organisme.

Les infections et les intoxications aiguës diminuent l'alcalinité du sang, d'une façon passagère si l'infection ou l'intoxication est curable, d'une façon progressive si elle est mortelle. Les infections chroniques aboutissant à la cachexie abaissent l'alcalinité d'une façon progressive.

Sans pouvoir affirmer que la réaction alcaline du sang constitue un processus de défense contre l'infection et l'intoxication, on est amené à constater un rapport entre l'alcalinité du sang et l'état d'immunité. Que l'immunité s'établisse à la suite d'une infection ou qu'elle soit produite artificiellement par l'inoculation de sérum antitoxique ou de vaccin, elle est accompagnée d'une augmentation de l'alcalinité du sang.

On ne peut cependant, comme on serait tenté de le croire, tirer

de l'étude de l'hémoalcalinité des renseignements pratiques pour le pronostic des maladies.

Dans les états pathologiques comme la goutte, le diabète, où l'étude des réactions chimiques du sang comparées à celle de l'urine, semblerait avoir une importance particulière, les résultats obtenus jusqu'ici ne sont pas suffisamment concordants pour qu'on puisse en tirer une méthode d'investigation clinique [1].

[1] La nature et la signification de l'alcalinité du sang sont encore loin d'être bien connues. Nous avons donné dans le chapitre ci-dessus les renseignements, souvent un peu contradictoires, puisés dans de nombreuses publications. Des études récentes de Henri Labbé, il résulte des faits intéressants de nature à modifier l'opinion que l'on s'était faite jusqu'ici sur l'alcalinité du sang.

Cette réaction était attribuée, ainsi que nous l'avons écrit plus haut, à la présence dans le plasma de sels minéraux d'acides polybasiques, et principalement de phosphates mono-acides alcalins et alcalino-terreux. Les recherches de H. Labbé montrent que l'alcalinité du sang est d'une nature plus complexe. Elle n'est pas due seulement aux phosphates du plasma, mais aussi à des bases ammoniacales ou alcaloïdiques (matières extractives) dont la présence constante est bien connue dans le sang. L'alcalinité du sang, étudiée par les divers auteurs, est la somme de deux alcalinités, l'une d'ordre phosphatique, l'autre d'ordre alcaloïdique.

Par le procédé suivant, on peut doser non seulement l'alcalinité totale, mais les deux alcalinités, minérale et organique, du sérum :

Dans 2 cent. cubes de sérum frais dilués avec 2 cent. cubes d'eau distillée, on fait tomber goutte à goutte avec une burette de Mohr, une solution centinormale de $SO^4 H^2$ et l'on suit la décroissance de l'alcalinité par la touche d'un papier de tournesol neutre et glacé sur une face. Pour cela, on recueille de temps en temps, avec un agitateur lavé dans l'eau distillée et essuyé avec un linge propre, une goutte du mélange que l'on dépose sur le papier de tournesol ; la goutte, essuyée aussitôt, laisse une tache bleue tant que le mélange reste alcalin ; quand celui-ci est devenu neutre, la couleur du papier ne change plus ; à partir de ce moment, il faudrait ajouter encore une assez forte quantité d'acide sulfurique pour que la réaction devînt acide, sans doute parce que l'acide, après avoir saturé les bases, est absorbé par les albuminoïdes du sérum.

On s'arrête quand la réaction est neutre. La quantité d'acide versé donne la mesure de l'alcalinité totale.

2 cent. cubes du même sérum sont ensuite neutralisés à froid par 2 cent. cubes d'une solution concentrée de $BaCl^2$; dans ce mélange, on fait encore disparaître l'alcalinité par addition, en proportion convenable, de la solution centinormale de $SO^4 H^2$. Le nouveau chiffre obtenu mesure l'alcalinité basique alcaloïdique ; la différence des 2 chiffres représente l'alcalinité due aux phosphates minéraux. Dans une première série de déterminations :

L'alcalinité	totale a été mesurée par	3 cc. 65	de sol. de $SO^4 H^2$	par cc. de sérum.	
—	phosphatique	—	0 cc. 90	—	—
—	basique	—	2 cc. 75	—	—

Cette méthode fournit un dosage approximatif des phosphates du sérum, ainsi que H. Labbé s'en est assuré par comparaison avec une solution titrée de phosphate acide. Quant à l'alcalinite leucomaïnique, si on l'exprime arbitrairement en ammoniaque, elle correspond en moyenne à 0,46 ‰ de cette base dans le sérum. Les variations dans l'alcalinité totale ont emblé provenir surtout de l'alcalinité leucomaïnique.

CHAPITRE IV

CRISTAUX DU SANG

La matière colorante du sang, l'hémoglobine et ses dérivés, cristallise, à condition quelle soit séparée du globule rouge dont elle fait partie intégrante.

Tous les procédés de cristallisation ont donc pour base la destruction des globules rouges par la chaleur ou par les congélations répétées; l'hémoglobine, mise en liberté, est ensuite dissoute dans de l'eau et abandonnée à la cristallisation.

§ Ier. — Procédés de cristallisation.

1° Les *procédés chimiques*, permettant d'obtenir des cristaux en quantité assez considérable pour l'analyse chimique, sont fort variés et très complexes; on en trouvera une excellente description dans un mémoire de Hénocque [1].

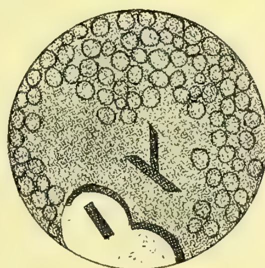


Fig. 5. — *Cristaux d'oxyhémoglobine de l'homme*, grossis 224 fois. Le petit cristal en prisme rhomboïque isolé dans une bulle d'air présentait au microspectroscope les traces de la première bande de l'oxyhémoglobine. On voit des restes de globules rouges dans la masse d'hémoglobine dissoute (Hénocque).

2° *Procédé de la goutte de sang.* — On dépose, sur une lame de verre, une goutte de sang défibriné qu'on laisse dessécher incomplètement, de façon que la partie desséchée forme un anneau aplati autour de la partie liquide. On dépose, avec une pipette, une goutte d'eau sur la partie centrale de la goutte de sang ; on recouvre avec une lamelle ; le liquide s'étale, déborde l'anneau desséché, l'hémoglobine se dissout peu à peu et cristallise ; on assiste ainsi, grâce à l'examen microscopique, à la destruction des globules et à la cristallogénèse.

[1] Hénocque. Les cristaux du sang. *Arch. d'anat. microscopique*, sept. 1899.

3° *Procédé de l'hématoscope.* — On peut aussi se servir d'un modèle de l'hématoscope d'Hénocque adapté à cet usage ; la lame supérieure est plus mince, l'écartement des deux lames est moindre.

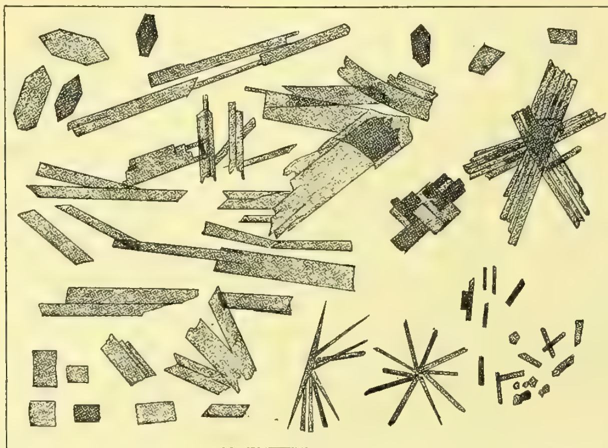


Fig. 6. — *Cristaux d'oxyhémoglobine du lapin.* On voit les formes en aiguilles, réglettes, tables rhombiques (d'après Hénocque).

L'appareil, rempli de sang, est conservé dans une boîte étanche ou sous une cloche humide. L'hémoglobine se dissout et cristallise dans

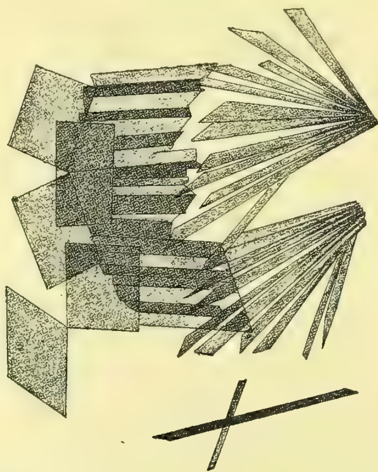


Fig. 7. — *Cristaux d'hémoglobine réduite,* sang d'homme asphyxié. Cristallisation en réglettes et tables rhombiques (Hénocque).

l'appareil. On observe la formation des cristaux à l'aide d'un microscope.

Quand le sang destiné à la cristallisation a été recueilli chez un

homme ou un animal sain, on obtient des cristaux d'*oxyhémoglobine*. Si le sang a été recueilli après la mort, on a des cristaux d'*hémoglobine réduite*.

Pour avoir des cristaux de *méthémoglobine*, il faut commencer

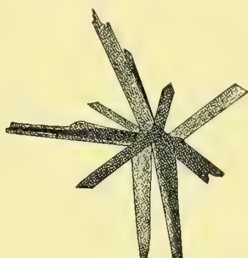


Fig. 8. — *Cristaux d'hémoglobine réduite du chien*. Association d'aiguilles prismatiques rhomboïdes (Hénocque).



Fig. 9. — *Cristaux de méthomoglobine du lapin*. Association de cristaux prismatiques très allongés rhomboïdes ; grossi 325 fois (Hénocque).

par transformer, ou bien *in vivo* chez l'animal, ou bien *in vitro*, l'oxyhémoglobine du sang en méthémoglobine, au moyen de substances toxiques comme le nitrate de sodium, le chlorate de potasse, ou la pyridine ; une goutte de pyridine déposée sur une goutte de



Fig. 10. — *Cristaux d'hémine* (d'après Otto Funke).

sang à demi desséchée, puis recouverte d'une lamelle, permet d'observer la transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine qui cristallise.

La préparation des cristaux de *chlorhydrate d'hématine* ou hémine par la *méthode de Teichmann* est devenue classique à cause de son

importance en médecine légale pour la recherche et la démonstration des taches de sang.

Une goutte de sang est déposée sur une lame porte-objet; on la laisse déssécher et on y ajoute quelques cristaux très petits de chlorure de sodium, puis on fait tomber sur la préparation une goutte d'acide acétique et l'on recouvre avec une lamelle. On chauffe avec la flamme d'une lampe à alcool sans pousser jusqu'à ébullition de l'acide acétique; lorsque le chlorure de sodium est bien dissous, on

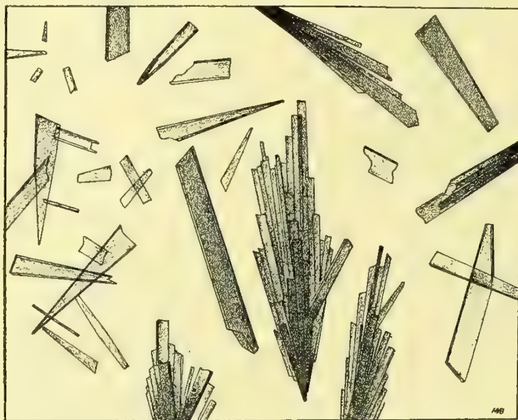


Fig. 11. — *Cristaux d'hématine* (d'après Otto Funke).

laisse refroidir, et il est possible alors, en examinant au microscope, d'assister à la formation des cristaux d'hémine qui sont des prismes clinorhombiques.

La formation des cristaux d'*iodohématine* par la méthode de Strzysowski [1] constitue également un réactif délicat du sang :

Dans un flacon à deux tubulures [2], on introduit 50 gr. d'iode et 150 gr. d'eau, et on fait arriver dans ce mélange un courant d'hydrogène sulfuré, lentement au début de l'opération, plus rapidement ensuite; on s'arrête quand il n'y a plus de paillettes d'iode au fond du flacon. Le soufre venant de la décomposition de H^2S se dépose par le repos et la liqueur devient transparente; on décante, on filtre, et on introduit le liquide, qui est une solution d'acide iodhydrique, dans un ballon à deux tubulures, l'une communiquant avec un réfrigérant, l'autre servant à l'introduction d'un thermomètre. On chauffe, le liquide bout d'abord

[1] Strzysowski. *Therapeut. Monatshefte*, 1901.

[2] Bonnel. Thèse de Paris, juillet 1903, n° 527.

à 100° et distille de l'eau entraînant de l'H^2S ; puis le liquide devient jaune et sa température s'élève à 125° : à ce moment, l'acide iodhydrique distille, on le recueille dans un flacon à bouchon de verre entouré de papier noir.

Dans un second flacon semblable, on met successivement :

Acide acétique cristallisable	àà 5 cc.
Eau	
Alcool	
Acide iodhydrique récemment préparé	xxv gouttes.

Le sang à examiner est placé sur une lame de verre à l'état sec ; s'il s'agit d'une étoffe tachée, on peut soit en placer une fibre sur la lame, soit la laver dans de l'eau et faire évaporer la solution. On recouvre d'une lamelle et on laisse tomber sur un des bords de celle-ci quelques gouttes du réactif ci-dessus ; un papier buvard de l'autre côté aspire le liquide. On fait bouillir sur une plaque chauffante pendant dix minutes environ, en remplaçant le réactif au fur et à mesure. La tache de sang disparaît peu à peu.

Si l'on examine alors au microscope, on voit une foule de cristaux très nets, ne s'agglomérant pas, gros, à arêtes vives ; ils se distinguent des cristaux de Teichmann, suivant Bonnel, parce qu'ils sont moins foncés, moins dichroïques et ne présentent pas de mâcles. La méthode est très sensible ; elle donne des résultats positifs avec une goutte de solution sanguine à 1 p. 400 ; malheureusement, pas plus que la précédente, elle ne permet de distinguer l'espèce animale qui a fourni le sang.

§ II. — **Cristaux du sang normal.**

Les cristaux du sang se forment aux dépens de l'hémoglobine dissoute dans le plasma. Kölliker avait admis qu'ils pouvaient naître à l'intérieur des globules intacts, mais cette formation est exceptionnelle, et indique toujours une altération ou une destruction imminente des hématies dans les conditions que nous avons indiquées plus haut.

C'est autour des débris de globules, aux dépens de la matière colorante du sang mise en liberté et amassée à ce niveau, qu'apparaissent les cristaux sous forme de petits bâtonnets prismatiques, isolés ou réunis en T, en Y, en étoile, en touffe d'aiguilles ; quelquefois ils apparaissent comme des gouttelettes arrondies qui deviennent ensuite losangiques ou rectangulaires.

4

Ces cristallisations ont des aspects extrêmement variés ; mais leur étude au moyen du microscope polarisant permet de les ramener pour le plus grand nombre à un seul système, le système *orthorhombique*, exceptionnellement au système monoclinique ou *clinorhombique*, et plus rarement encore au système *hexagonal*.

Suivant Mauser [1], les cristaux du sang de l'homme se distingueraient des cristaux du sang des animaux par leur forme, par leur mode de production, par leur couleur, avec assez de netteté pour qu'on puisse affirmer leur origine ; l'étude cristallographique directe pourrait donc servir au diagnostic du sang humain en médecine légale. Bonnel a fait à cette méthode de nombreuses critiqnes.

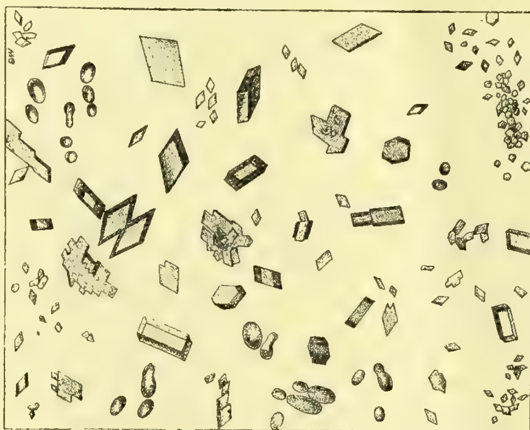


Fig. 12. — *Cristaux d'hématoïdine* (d'après Otto Funke).

Les cristaux du sang s'altèrent très facilement. Ce n'est que par inclusion dans le baume du Canada qu'on peut avoir des préparations durables. Ils perdent au bout d'un certain temps l'aspect cristallin et leur belle couleur rouge se change en une teinte jaunâtre ou brunâtre : c'est que l'hémoglobine s'y transforme en ses dérivés plus stables, l'hémochromogène, l'hématine, la mélanine.

Dans l'économie on observe la formation spontanée de cristaux d'hématoïdine dans les anciens foyers hémorragiques.

[1] Mauser. *Viertel Jahresber. f. gericht. Med.*, 1901.

§ III. — **Cristaux du sang des leucémiques.**

Lorsqu'on abandonne dans une chambre humide du sang d'un leucémique, on voit se former deux variétés de cristaux : 1° Des octaèdres microscopiques, insolubles dans l'éther et l'alcool, solubles dans les acides et les alcalis étendus, qui résulteraient de la formation de *tyrosine* par altération du sang post-mortem (Charcot et Robin). Ces cristaux sont les mêmes que ceux décrits par Leyden dans les crachats des asthmatiques; 2° Des globes incolores, de 5 à 30 μ de



Fig. 13. — Cristaux de Charcot-Robin.

diamètre, fortement réfringents, d'aspect radié, solubles dans l'eau, les alcalis, les acides, insolubles dans l'éther et l'alcool, non colorables par l'iode : ce sont des globes de *leucine*.

La tyrosine et la leucine se forment dans un certain nombre d'états pathologiques (leucémie, ictère grave, variole, morve, intoxication phosphorée, etc.), où le ralentissement des oxydations ne permet pas la tranformation complète des albuminoïdes en urée; mais c'est seulement dans la leucémie que ces substances passent dans le sang en assez grande quantité pour pouvoir y cristalliser.

CHAPITRE V

COAGULATION DU SANG

A sa sortie des vaisseaux, le sang se coagule : le caillot formé par la fibrine, emprisonnant les globules blancs et rouges, se rétracte et le sérum transsude. La manière dont s'accomplissent ces divers phénomènes fournit des renseignements qui peuvent être utilisés en clinique.

Le phénomène de la coagulation du sang doit être étudié : 1° *à l'œil nu ;* 2° *au microscope.*

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

§ Ier. — Technique.

1° RÉCOLTE DU SANG

A. **Saignée.** — La saignée ne permet pas une étude facile, complète et rigoureuse de la coagulation ; elle donne seulement quelques indications générales sur le volume, la consistance, la couleur et la forme du caillot,dont les anciens médecins ont tiré un enseignement utile et que l'on ne devra pas négliger encore aujourd'hui, toutes les fois que l'indication thérapeutique d'une saignée mettra à la disposition du médecin une certaine quantité de sang.

B. **Application de ventouses scarifiées.** — L'application de ventouses scarifiées n'est d'aucun secours pour l'étude de la coagulation du sang ; trop de causes d'erreur interviennent dans cette opération : état de la peau, état du verre à ventouses, rapidité ou lenteur de l'écoulement du sang, impossibilité de noter précisément le début de l'écoulement et le moment de la coagulation, etc.

C. **Ponction de la veine.** — La ponction de la veine est considérée en général comme un mauvais procédé qui ne permet pas d'apprécier exactement la durée de la coagulation ; comme elle constitue une opération toujours délicate, elle ne peut être employée en clinique, mais nous ne voyons pas pourquoi dans des recherches expérimentales elle devrait être proscrite ; elle permet en effet

d'éviter une cause d'erreur que nous signalerons plus loin et qui tient à l'action de la plaie sur la coagulabilité du sang.

D'ailleurs, c'est le procédé employé par les physiologistes pour étudier la coagulation du sang chez les animaux. On introduit dans l'artère fémorale du chien ou du lapin une canule à laquelle est adapté un tube de caoutchouc qu'on peut fermer avec une pince : on peut ainsi, ouvrant ou fermant à volonté la pince, faire des prises successives de sang. Malheureusement il est à craindre que les globules blancs qui restent adhérents aux parois de la canule et du tube après l'écoulement du sang, ne donnent naissance à des ferments qui, en se mélangeant au sang, augmentent sa coagulabilité.

D. **Piqûre du doigt.** — La piqûre du doigt à la lancette, faite avec les précautions indiquées et assez profondément, permet en général d'obtenir assez de sang ; c'est le procédé de choix en clinique.

2° PROCÉDÉS POUR L'ÉTUDE DE LA COAGULATION

La coagulation du sang peut être étudiée sur une lame de verre ou dans une éprouvette. Le premier procédé est simple, rapide ; le second exige, il est vrai, une plus grande quantité de sang, mais il permet de mieux suivre les modifications du caillot.

A. **Coagulation sur lame.** — Sur trois lames de verre nettoyées avec grand soin à la potasse, puis à l'alcool et à l'éther et bien séchées, on fait tomber une goutte de sang, en notant l'heure exacte de la chute.

Les trois lames sont placées l'une à côté de l'autre sous une cloche de verre pour empêcher l'évaporation trop rapide du sang ; elles sont retirées de temps en temps pour suivre les modifications qui se produisent dans l'aspect de la goutte et saisir le moment précis de la coagulation.

La goutte de sang frais prend d'abord sur la lame une forme convexe, et si l'on incline la lame, le sang tend à couler vers les parties déclives. Quand la coagulation commence à se faire, la goutte se déforme encore un peu dans la position verticale, mais le sang moins fluide ne tombe plus. Quand la coagulation est parfaite, la goutte reste convexe et immobile, quelle que soit la position qu'on lui imprime.

La coagulation du sang d'homme normal, étudiée par ce procédé, se fait attendre environ 10 minutes. Un retard de 20, 30 ou 45 minutes indique un état pathologique.

B. **Coagulation dans l'éprouvette.** — On se sert d'une éprouvette à fond plat de 5 millimètres de hauteur, de 7 millimètres de diamètre intérieur environ

L'éprouvette doit être rigoureusement propre. Elle sera donc lavée successivement dans la lessive de soude à 40 p. 100, qui la débarrassera des grumeaux de sang adhérents aux parois, dans l'acide sulfurique dilué, dans l'alcool à 90°, dans l'éther et l'eau distillée. Elle sera ensuite séchée soigneusement à la flamme d'une lampe à alcool. On peut préparer à l'avance une série d'éprouvettes, à la condition de les maintenir soigneusement bouchées avec du liège ou de l'ouate.

Le sang doit être recueilli aussi rapidement que possible, en prenant soin que les gouttes tombent directement au fond, sans couler le long des parois de l'éprouvette, ce qui modifierait la rétraction du caillot; on cesse la récolte quand on a obtenu une colonne de 3 à 4 centimètres de haut.

L'éprouvette est alors fermée par un bouchon ou un tampon d'ouate et laissée au repos dans la position verticale. Elle est placée dans un endroit frais et surtout à l'abri du soleil; on évitera également le grand froid et les fortes chaleurs; une température de 12° à 15° est favorable.

On a noté l'heure au moment où la première goutte de sang est tombée dans l'éprouvette. On la note au moment de la coagulation. La coagulation est effectuée quand le sang est pris en gelée assez complètement pour qu'on puisse retourner l'éprouvette sans que la masse sanguine se déforme.

Normalement, la coagulation dans l'éprouvette a lieu en 10 à 20 minutes.

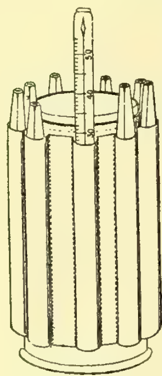


Fig. 14. — Coagulomètre de Wright.

C. **Coagulomètre de Wright.** — L'appareil se compose d'un récipient qu'on remplit d'eau à la température de 37°; ce récipient est entouré d'un cylindre de flanelle avec 9 poches contenant des tubes capillaires de 10 centimètres de long, de 1/4 de millimètre de diamètre et un thermomètre. Chaque tube est rempli à moitié par aspiration avec le sang à examiner et replacé dans l'appareil; on note le moment précis où le sang a été recueilli.

Après 3 minutes, le premier tube est retiré et son contenu est chassé en soufflant sur un papier-filtre. On fait de même à des intervalles de plus en plus rapprochés pour les autres tubes, jusqu'à ce qu'on en rencontre un dont le contenu ne peut être chassé : dans celui-là le sang est coagulé; on connaît ainsi la durée de la coagulation du sang.

Avec cet appareil le sang normal coagule en 3 à 5 minutes.

Les procédés que l'on emploie pour apprécier la coagulabilité du sang sont sujets à bien des *critiques* : avant l'arrivée dans l'éprouvette, dans le tube ou sur la lame, le sang sorti du vaisseau traverse plusieurs tissus, en particulier la peau; il se charge au niveau de

celle-ci de substances coagulantes, dont Milian [1] a démontré l'existence chez l'homme. La coagulabilité est donc influencée par l'état des tissus superficiels. C'est pourquoi la coagulation du sang ne s'accomplit pas dans le même temps au commencement et à la fin d'une prise de sang ; elle est accélérée à la fin. Sa durée dépend aussi de la lame de verre ou des parois de l'éprouvette. Elle est encore influencée par la température ambiante : la chaleur accélère, le froid retarde.

L'expérimentation permet d'ailleurs de se rendre compte d'une façon plus précise de l'influence de la plaie et des prises successives de sang sur la vitesse de la coagulation du sang. Delezenne a montré que le sang d'oiseau qui s'épanche en bavant sur les bords de la plaie, se coagule en une demi-minute à deux minutes, tandis que le sang puisé directement dans les vaisseaux au moyen d'un tube effilé et recueilli dans des vases d'une propreté rigoureuse ne se coagule qu'en deux à huit jours. Le même fait a été observé chez les mammifères et chez le chien par Spangero et par Arthus [2].

Le rôle de la plaie peut être démontré d'autre part par le fait que l'eau de lavage de la plaie, ajoutée au sang, hâte sa coagulation.

La vitesse de la coagulation du sang augmente aussi rapidement, dans les prises faites successivement et cela d'autant plus que la quantité de sang extraite est plus considérable. La vitesse très faible au début devient très grande dans la suite (Arthus) [3].

Enfin, en dehors de ces causes d'erreur dont on pourrait à la rigueur tenir compte et à l'abri desquelles on pourrait se mettre, il en est encore d'autres que rien ne permet de prévoir et qui ne se révèlent que par la bizarrerie et l'irrégularité inexpliquée des résultats obtenus. Ainsi, par exemple, si on recueille en même temps trois gouttes de sang de l'oreille d'un lapin, ces trois gouttes ne coagulent pas toujours dans le même laps de temps ; il y a des différences qui vont du simple au double ; c'est tantôt la première, tantôt la dernière goutte qui coagule le plus vite; l'étalement

[1] Milian. Contribut. à l'étude de la coagulation du sang, *Soc. de biologie*, 25 mai 1901 ; — Influence de la peau sur la coagulation du sang. *Soc. de biologie*, 1er juin 1901.

[2] Arthus. Influence de la plaie sur la vitesse de la coagulation du sang in vitro. *Soc. de biologie*, 25 janvier 1902.

[3] Arthus. *Soc. de biologie*, 22 février 1902.

de la goutte, sa grosseur entrent probablement pour une part dans la rapidité plus ou moins grande de la coagulation, sans toutefois que l'observation permette d'établir aucune règle à cet égard.

Hayem a insisté sur ces variations sans cause connue de la coagulabilité du sang ; il a vu que chez un même chien, le sang qui coagulait une première fois en une minute, coagulait quelques jours plus tard, en 20 minutes seulement ; chez un chien, le sang pris au même moment dans la veine de l'oreille et dans la veine saphène, coagulait, le premier en 9 minutes, le second en 2 minutes. La coagulabilité, si variable déjà chez un même animal, à l'état physiologique, doit l'être encore bien plus chez deux individus différents d'une même espèce ou chez deux animaux d'espèces différentes, de sorte que les résultats obtenus ne peuvent légitimement être comparés.

Fort heureusement, les résultats présentent plus de régularité et de précision chez l'homme que chez les animaux, ce qui permet de comparer le mode de coagulation du sang à l'état normal et pathologique, et d'utiliser les renseignements obtenus pour le diagnostic clinique, à condition d'user toujours du même procédé et de ne tenir compte que des grosses différences observées.

Ainsi ramenée à sa valeur, l'étude de la coagulabilité du sang nous fournit quelques renseignements intéressants sur les processus hémorragiques. Si la coagulabilité du sang hors des vaisseaux, *in vitro*, n'est pas la seule condition qui influe sur l'arrêt des hémorragies, elle est du moins une des principales. Nous verrons ainsi que les états hémorragiques sont caractérisés hématologiquement par une diminution de la coagulabilité, tandis qu'au contraire les substances hémostatiques ont en général pour action d'augmenter la coagulabilité du sang.

§ II. — **Résultats.**

1° DURÉE DE LA COAGULATION.

La durée de la coagulation est influencée par les conditions physiologiques, thérapeutiques et pathologiques. Les unes l'accélèrent, les autres la retardent.

Accélération de la coagulation. — L'accélération de la coagulation n'a pas grande signification pathologique. On la voit chez quelques anémiques.

Un certain nombre de substances accélèrent la coagulation. Telles sont les injections intra-vasculaires à haute dose de plasmase (Edelberg), de substances produisant le ferment (Naunyn), ou contenant le ferment (Köhler), de nucléoprotéides (Schmidt, Wooldridje, Wright, Lilienfeld), d'extraits de thymus ou de testicule contenant des nucléo-albumines.

Parmi ces substances, les unes agissent en apportant directement de la plasmase dans le sang, les autres en apportant des nucléo-albumines qui se dédoublent en leuconucléine ayant une action coagulante énergique et en histone anti-coagulante.

Elles déterminent, chez les chiens à qui on les injecte, des coagulations limitées en général au système porte ; les thromboses sont dans quelques cas généralisées.

Les *sels de calcium* jouent un rôle certain dans la coagulation : privé de chaux, le sang est incoagulable ; s'il est additionné d'une certaine quantité d'un sel de chaux, sa coagulation est accélérée ; s'il est en présence d'un excès de chaux (plus de 2 p. 100) il devient également incoagulable.

Employé à doses modérées, le chlorure de calcium peut aider la coagulation. Son action *locale* sur une plaie qui saigne est manifeste ; c'est ainsi qu'il a été utilisé avec succès contre les hémorragies du tube digestif, les épistaxis et les hémorragies urinaires.

Son action *générale*, après ingestion, est moins évidente. Wright admet que le chlorure de calcium peut être utilisé comme hémostatique général, à condition que son emploi soit soumis à des règles que l'expérience détermine. Il a vu, 24 heures après ingestion d'une dose modérée de chlorure de calcium, son sang coaguler en une minute et demie au lieu de 5 minutes comme auparavant.

Quand on soumet, suivant Wright, des sujets à une administration prolongée de chlorure de calcium, la coagulabilité de leur sang augmente jusqu'à un maximum (coagulation en 1 ou 2 minutes par exemple), mais souvent, malgré la continuation du traitement, elle décline ensuite ; il suffit alors de cesser le traitement et de le

reprendre au bout de quelques jours pour voir de nouveau augmenter la coagulabilité du sang.

Les résultats thérapeutiques ont paru assez favorables dans quelques cas d'hémoptysie, chez les hémophiles, dans le purpura hémorragique (Wright, Apert et Rabé), dans les hémorragies hépatiques, dans les varioles hémorragiques (Roger). Mais ils sont inconstants. Dans plusieurs cas de purpura nous n'avons obtenu aucun effet. En outre, P. Carnot a eu des résultats expérimentaux extrêmement variables, qui ne lui permettent pas de conclure à l'action coagulante générale du chlorure de calcium ingéré.

Dastre et Floresco [1] ont montré les propriétés coagulantes de la *gélatine*. Une solution de gélatine à 5 p. 100 dans du sérum artificiel, injectée dans les veines d'un chien, fait coaguler le sang en l'espace de 10 secondes au lieu de 2 à 3 minutes.

Le mécanisme de cette action coagulante est inconnu. On a pensé que la gélatine pouvait agir par les sels de chaux quelle contient et qui proviennent des os. Pour Camus et Gley, la gélatine ne favorise la coagulation que par son acidité ; en effet, la gélatine neutralisée n'a plus d'action coagulante. Suivant P. Carnot [2], la gélatine n'agit pas sur le processus même de la coagulation, ni sur l'activité de la plasmase ; par la leucocytose intense qu'elle provoque, elle amène peut-être une sécrétion rapide et abondante de la plasmase.

La gélatine agit comme hémostatique *local*, ainsi qu'il résulte des observations et des expériences de P. Carnot. Elle a été très employée comme hémostatique *général* sous forme d'injections sous-cutanées de sérum artificiel gélatineux ; une série de recherches nouvelles tendent même à prouver que son action hémostatique générale s'exerce encore quand on l'ingère par le tube digestif.

La gélatine a été utilisée par Lancereaux et Paulesco dans le traitement des anévrismes. P. Carnot, Heymann l'ont employée avec succès dans le traitement de l'hémophilie ; Arcangeli contre le purpura ; Carnot contre les hémorragies gingivales des hépatiques ; Karchery, Jaboulay pour diminuer les hémorragies opératoires. Plu-

[1] Dastre et Floresco. *Arch. de physiologie*, 1896.
[2] P. Carnot. *Presse médicale*, 1897; et La médication hémostatique, in *Œuvre médico-chirurgicale de Critzmann*, 1903.

sieurs auteurs ont eu de bons résultats de son emploi contre les hémoptysies, contre les hémorragies du tube digestif, les hématuries, les métrorragies, etc.

Mais rien n'est plus difficile à juger que la valeur réelle d'un médicament hémostatique. Si l'action hémostatique locale de la gélatine est indiscutable, son action hémostatique générale reste encore à prouver. M. Labbé et Froin n'ont obtenu aucun effet hémostatique des injections de sérum gélatineux dans plusieurs cas d'hémoptysie tuberculeuse, d'hématurie tuberculeuse, de purpura arthropatique à poussées successives, d'entérorrhagie typhoïdique. Bien plus, la coagulabilité du sang n'a été nullement influencée par ces injections; examinée quelques minutes, quelques heures ou un jour après l'injection, la coagulation est restée lente, après comme avant, chez les malades. D'une série d'expériences faites sur le lapin, M. Labbé et Froin [1] ont pu conclure que les injections sous-cutanées de sérum gélatineux n'ont aucune action sur la coagulabilité du sang. D'ailleurs, P. Carnot n'est pas arrivé à des conclusions plus favorables. Laborde a même nié que la gélatine puisse être absorbée lorsqu'on l'injecte sous la peau.

Brat [2] a montré que certaines *substances albuminoïdes,* comme l'antipeptone, le tryptone, la somatose, ont une action coagulante comparable à celle de la gélatine.

Retard de la coagulation. — La coagulabilité du sang peut être diminuée par l'ingestion d'acide tartrique ou citrique, d'alcool, etc.

Nous indiquerons plus loin l'action anticoagulante de certaines substances : la *thrombase* des têtes de sangsues, quand on l'injecte dans les veines d'un animal, empêche ensuite la coagulation du sang recueilli *in vitro*. Les *peptones de Witte* inoculées dans les veines d'un chien, à la dose de 3 décigrammes par kilogramme d'animal, rendent le sang du chien incoagulable, et cette propriété est utilisée dans les laboratoires pour obtenir du sang qui reste liquide.

L'injection intraveineuse de *sang* ou de *sérum* provenant d'une

[1] M. Labbé et J. Froin. Les injections sous-cutanées de sérum gélatineux dans le traitement des hémorragies. *Presse médicale*, 20 mai 1903, n° 40, p, 384.

[2] Brat. *Münch. med. Wochen.*, 8 juillet 1902.

espèce animale étrangère retarde aussi la coagulation. Hayem attribue ce retard à la précipitation des hématoblastes. Il est probable qu'il se développe dans ces conditions des substances anti-coagulantes et peut-être de véritables ferments anticoagulants ou thromboses capables de s'opposer à l'action de la plasmase.

Alors qu'une chaleur modérée (25 à 55°) accélère plutôt la coagulation, le *froid* (vers 0°) retarde manifestement celle-ci ; cette action a d'ailleurs été utilisée dans les cas de transfusion du sang. L'absence *d'oxygène* dans le sang retarde la coagulation ; la coagulation a lieu cependant dans le vide, ou dans un autre gaz, mais elle se fait plus lentement qu'en présence de l'air ; la saturation du sang par l'acide carbonique comme dans les cas d'asphyxie, le rend incoagulable.

Le *retard* de la coagulation a une importance pathologique plus grande que l'accélération. Hayem distingue : 1° les *petits retards* (coagulation en une demi heure à une heure), caractéristiques du sang phlegmasique, que l'on voit chez les pneumoniques, les rhumatisants, etc. On s'explique mal le retard de la coagulation dans les infections, quand on sait d'autre part que les sécrétions microbiennes ont pour rôle d'augmenter la coagulabilité du sang ;

2° les *grands retards* (deux à dix heures), qui s'observent dans les états hémophiliques.

Le retard de la coagulation apparaît même comme la caractéristique principale du sang des hémophiles ; car les hématies ne présentent chez ces sujets que les altérations banales qu'on observe dans toute anémie post-hémorragique, la quantité de fibrine du sang n'est pas diminuée et l'on en est réduit à incriminer une altération chimique du plasma de nature inconnue, qui rend le sang des hémophiles, selon l'expression de Hayem, analogue à celui des animaux peptonisés.

Après les hémorragies abondantes et répétées, il se produit une diminution de la coagulabilité du sang ; les hémorragies deviennent plus profuses et résistent plus à l'action des hémostatiques locaux : il se constitue une sorte d'état hémophilique post-hémorragique. Cet état n'est pas dû à une diminution du poids de la fibrine dans le sang, les expériences sur les animaux ont montré au contraire une augmentation de la fibrine dans ces conditions. Il paraît tenir

à une altération de la fibrine qui est, ainsi que Cl. Bernard [1] et Frémy l'ont vu, plus lâche, plus molle, moins rétractile, et qui se dissout quand on la chauffe longtemps avec de l'eau.

2° RÉTRACTION DU CAILLOT

Le sang normal coagulé, abandonné dans l'éprouvette, subit des modifications. Il se rétracte et bientôt se sépare en deux parties : le caillot et le sérum.

Quelques minutes après la coagulation, la surface du caillot se creuse en cupule et s'humidifie légèrement. Au bout d'une demi-heure à une heure, la partie moyenne se décolle de la paroi, dont la sépare une légère couche de sérum, et le caillot adhérent à l'éprouvette par ses extrémités prend la forme d'une poulie à gorge. Plus tard, après 6, 12 ou 18 heures, le caillot se rétracte encore plus et l'une de ses extrémités, généralement l'inférieure, se détache.

Quand la coagulation a été retardée, le caillot a des caractères spéciaux : le sang a commencé à se sédimenter, les globules rouges tombant au fond et étant surmontés des globules blancs et des hématoblastes. Par suite, la rétraction du caillot est inégale ; la partie supérieure formée de fibrine et de globules blancs se rétractant plus que la partie inférieure qui contient les globules rouges, le caillot est conique à sommet supérieur, cupuliforme.

Si le sang contient une grande quantité de fibrine, comme dans la pneumonie, le caillot est surmonté d'une cupule blanchâtre fortement rétractée (*crusta phlogistica* des anciens).

Lorsque le retard de la coagulation a été considérable, le caillot est formé d'une couche cruorique inférieure, non rétractée, surmontée d'un long cylindre en gorge de poulie, complètement incolore.

La *rétractilité* du caillot varie suivant les cas. Tantôt il se rétracte normalement ; tantôt c'est à peine s'il s'est formé une goutte ou deux de sérum ; tantôt même le caillot est resté intimement adhérent aux parois du vase, comme une gelée ; il est *irrétractile*.

[1] Claude Bernard. *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, 1859.

Dans l'appréciation de la rétractilité, il ne faut pas tenir compte des nuances, mais seulement des différences très accusées. On observe en effet souvent, pour un même sang, recueilli dans plusieurs récipients de même forme, des modes de rétraction différents : certains caillots se rétractent fortement et donnent une grande quantité de sérum, d'autres se rétractent à peine.

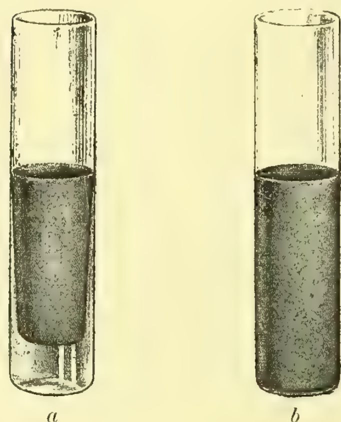


Fig. 15. — Coagulation du sang : *a*, caillot rétractile ; *b*, caillot irrétractile.

Il n'y a pas de rapport entre la rapidité de la coagulation et la rétractilité du caillot. On peut voir un sang coaguler normalement en 5 à 10 minutes, et le caillot qui en résulte ne pas se rétracter; il en est ainsi dans certaines variétés de purpura. Dans d'autres cas, le retard de la coagulation coïncide avec l'irrétractilité du caillot.

La faiblesse ou l'absence de rétractilité du caillot s'observe, suivant Hayem et Lenoble, dans deux conditions principales :

1° Dans un premier groupe de faits, elle coïncide avec l'existence d'hématoblastes en nombre normal dans le sang. C'est ce que l'on voit dans les infections profondes (fièvre typhoïde, pneumonie), dans les intoxications expérimentales par la toxine diphtérique ou tétanique.

2° Dans les autres cas, l'irrétractilité coïncide avec la diminution plus ou moins considérable du nombre des hématoblastes. Cet état se voit dans les purpuras, dans l'anémie pernicieuse, dans la variole hémorragique primitive et dans les états cachectiques très avancés (Hayem et Bensaude[1], Lenoble).

L'état du sang n'est pas identique dans toutes les variétés de purpura :

a) Dans les *purpuras hémorragiques graves*, le nombre des hématoblastes est très abaissé et l'irrétractilité du caillot absolue. La coïncidence de ces deux caractères est un fait rare, suivant

[1] Hayem et Bensaude. Non rétractilité du caillot dans la variole hémorragique primitive, *Soc. de biologie*, 17 janv. 1901.

Bensaude ; le pronostic est très grave et même fatal si les caractères du sang ne se modifient point.

b) Dans la *maladie de Werlhof*, l'irrétractilité du caillot, coïncidant avec un abaissement moins marqué du nombre des hématoblastes, constitue un caractère intermittent. Ce caractère est observé à son maximum pendant ou avant les crises hémorragiques ; il diminue dans leur intervalle ; il ne disparaît définitivement que d'une façon lente, progressive et tardive ; quelquefois la guérison est annoncée par une crise hématoblastique coïncidant avec la réapparition de la rétractilité du caillot.

c) Dans les *purpuras infectieux*, *toxiques* et *cachectiques* (p. rhumatoïde, p. simplex, p. myélopathique, etc.), les caractères sont variables, transitoires, et les modifications du sang sont, en général, beaucoup moins intenses que dans les premiers cas. Le caillot est ou non rétractile.

Cette schématisation, vraie pour la généralité des cas, est cependant trop absolue, et souffre quelques exceptions. Ainsi, on peut voir exceptionnellement l'irrétractilité du caillot dans le purpura rhumatoïde ; la maladie de Werlhof passagère ne s'accompagne pas d'une irrétractilité absolue du caillot.

Tandis que, pour Bensaude, l'irrétractilité absolue est le caractère des purpuras hémorragiques, pour Lenoble [1] elle ne s'oberve d'une façon constante que dans la maladie de Werlhof à forme chronique ; dans ces cas, aucune influence ne peut modifier l'irrétractilité du caillot : ni le repos, ni les médications, ni le fait de recevoir le sang sur de l'extrait de foie ainsi que l'avaient indiqué Gilbert et Weil [2].

Lenoble pense en outre que l'état du caillot est insuffisant pour classer les purpuras, et qu'il faut tenir compte de l'ensemble de la formule sanguine. Il distingue ainsi :

1° La *maladie de Werlhof chronique,* caractérisée par l'irrétractilité du caillot, les modifications profondes des hématoblastes (rareté, augmentation de volume, perte de la tendance à se grouper),

[1] Lenoble. Le caillot et le sérum des purpuras. *Arch. provinciales de médecine*, 9 sept. 1900.
[2] Gilbert et Weil. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1898.

la présence constante d'hématies nucléées dans le sang, une leucocytose (10 à 17000), avec légère éosinophilie et présence de quelques myélocytes dans le sang, un réticulum fibrineux à grosses fibrilles écartées et un nombre assez élevé d'hématies avec une faible quantité d'hémoglobine.

2° La *maladie de Werlhof légère*, et les *purpuras hémorragiques graves*, où l'absence de rétraction du caillot n'est plus absolue, les altérations des hématoblastes sont moins profondes, les hématies nucléées inconstantes, la leucocytose légère, l'éosinophilie atténuée, le réticulum fibrineux à grosses fibrilles écartées, l'anémie intense mais curable.

3° Les *autres variétés de purpura* (simplex, rhumatoïde, infectieux, scorbutique, cachectique), où le sang est à peu près normal. Généralement, le caillot se rétracte ; le chiffre des hématoblastes est normal, l'éosinophilie est rare.

La faible coagulabilité du sang et la faible rétractilité du caillot a été attribuée par Hayem à une lésion des hématoblastes. Elle tient dans certains cas à la diminution du ferment de la fibrine dans le sang. Sicard [1] a montré que le sérum de certains malades atteints de purpura hémorragique possède des propriétés fibrinogénétiques moindres que le sérum d'individus normaux. Pour faire coaguler le liquide d'hydrocèle, non spontanément coagulable, il faut ajouter plus de sérum purpurique que de sérum normal ; la différence peut être appréciée exactement si on ajoute le sérum avec une pipette graduée.

Le sang contiendrait donc moins de plasmase qu'à l'état normal, ou bien ce ferment serait moins actif et ne pourrait donner naissance qu'à la première variété de fibrine, fibrine qui coagule, et non à la fibrine qui se rétracte.

Il y aurait intérêt à doser exactement la plasmase dans le sang au lieu d'en apprécier indirectement la quantité par l'effet qu'elle produit ; mais cette recherche, tentée par Achard et Loeper, n'a pas donné de résultat.

[1] SICARD. *Société de Biologie*, 1er juillet 1899.

3° CONSISTANCE DU CAILLOT. — REDISSOLUTION

Le caillot rétracté est ferme, difficile à fragmenter, à l'état normal.

Dans certains cas pathologiques, comme les toxémies, les ictères, il se *désagrège* et s'effrite plus ou moins facilement.

Il peut même, après un temps variable (4 à 48 heures après la coagulation), se *redissoudre* dans le sérum. Le sang redevient fluide et se sépare en deux couches : l'une supérieure, plasmatique; l'autre inférieure, formée par les globules déposés. La redissolution est parfois incomplète : le caillot devient friable, et par agitation, se sépare en grumeaux qui se dissolvent ultérieurement.

Hayem [1] a observé la redissolution du caillot dans l'hémoglobinurie, dans la cachexie palustre avec purpura, et, à un degré moindre, dans l'ictère grave.

Les études récentes sur l'hémolyse jettent une certaine lumière sur ces faits ; il est probable que la redissolution du caillot est due à l'existence d'hémolysines et de fibrinolysines dans le sang. On sait en effet que l'hémoglobinurie est en rapport avec le passage dans la circulation de substances qui sont toxiques pour les éléments du sang.

ÉTUDE MICROSCOPIQUE

La coagulation du sang peut être observée sous le microscope qui permet de suivre pas à pas la formation du réseau de fibrine.

1° RÉTICULUM FIBRINEUX FRAIS

La goutte de sang à examiner doit être recueillie avec des précautions spéciales pour ne pas écraser les éléments cellulaires. On doit la laisser tomber sur la lame de verre sans appuyer le doigt du sujet ou la baguette de verre qui a pu servir d'intermédiaire entre le doigt et la lame.

On peut se servir d'une *lame de verre ordinaire*, soigneusement nettoyée à l'alcool et à l'éther, qu'on recouvre ensuite d'une lamelle également propre et

1. Hayem. Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gaz. des hôpitaux*, 24 juillet 1895.

séchée. Il est préférable d'employer la *cellule à rigole* d'Hayem qui permet d'obtenir toujours la même épaisseur de sang. La cellule est une lame de verre épaisse au milieu de laquelle on a isolé, par une rigole circulaire, un petit disque de 4 millimètres de diamètre. Après lavage et séchage, on étend autour de la rigole une mince couche de vaseline. La cellule à rigole de l'hématimètre de Malassez ou de Hayem peut servir pour cet examen.

La goutte de sang est déposée sur le disque central et on la couvre aussitôt avec la lamelle, sur les bords de laquelle on appuie légèrement. Le sang se trouve ainsi à l'abri de la dessiccation et répandu en une mince nappe d'épais-

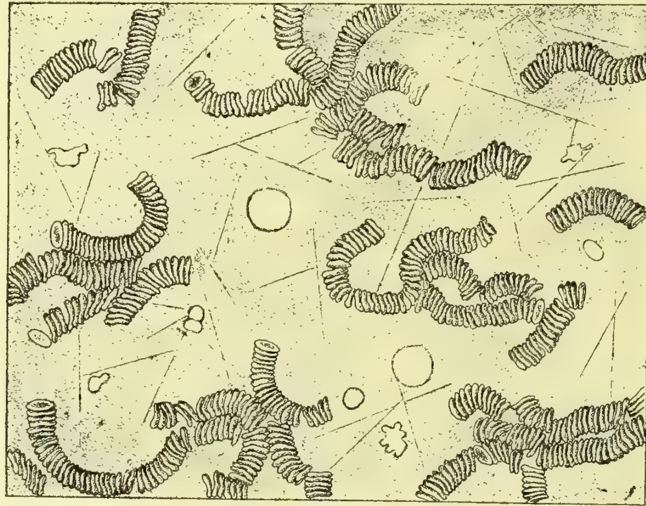


Fig. 16. — Réticulum fibrineux du sang normal.

seur uniforme ; cette épaisseur ne doit être ni trop grande, auquel cas les globules seraient en piles trop considérables, ni trop faible car les globules seraient comprimés ; avec un peu d'habitude, en contrôlant au microscope la préparation obtenue et en la recommençant plusieurs fois au besoin, on obtient facilement une préparation bonne à observer.

On se sert pour l'examiner d'un objectif à sec, assez fort (l'objectif 6 ou 7, avec l'oculaire 1 ou 3 (Leitz) sont très favorables), et l'on réduit un peu l'éclairage au moyen du diaphragme, de façon à voir les globules blancs et la fibrine, plus réfringents, se détacher en clair sur le fond un peu gris.

Dans ces préparations, les globules rouges s'empilent en petites colonnes comme des pièces de monnaie. Les piles se réunissent en îlots, séparés par des espaces libres plasmatiques, communiquant les uns avec les autres et formant une sorte de mer dans laquelle

nagent des globules blancs, quelques globules rouges isolés et des plaquettes sanguines isolées ou en amas.

Quand le sang se coagule, on voit apparaître dans les espaces plasmatiques de fins filaments de fibrine qui rayonnent en général autour des plaquettes sanguines ou hématoblastes.

A cet égard, Hayem distingue trois types de sang :

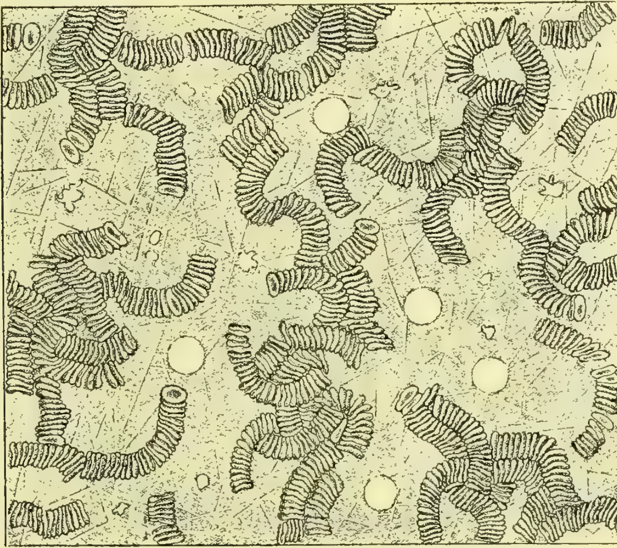


Fig. 17. — Réticulum fibrineux du sang phlegmasique

1° Le *sang normal*, où le réticulum apparaît assez rapidement (au bout de 10 à 15 minutes), mais n'est pas très abondant. Les globules rouges forment des îlots au milieu de la mer plasmatique. Les globules blancs sont peu nombreux.

Ce type de sang se retrouve aussi à l'état pathologique au cours de certaines affections qui n'augmentent pas la fibrine, comme la fièvre typhoïde, le paludisme, la granulie.

2° Le *sang phlegmasique atténué*, où la coagulation est légèrement retardée, où le réticulum fibrineux est formé de fibrilles épaisses en nombre modéré, ou de fibrilles grêles et serrées. Les îlots de globules tendent à se rejoindre. La leucocytose est modérée.

Ce type se voit dans la plupart des infections aiguës, dans les inflammations des séreuses liées à la tuberculose ou à une autre

cause, dans la pneumonie tuberculeuse, les néphrites, la blennorragie aiguë, la grippe, l'érysipèle, la diphtérie, la variole à la période de suppuration, la rougeole à la période d'éruption, la scarlatine avec angine.

3° Le *sang phlegmasique franc,* caractérisé par un retard de la coagulation, par l'apparition de filaments de fibrine nombreux et épais ; par des piles de globules rouges plus épaisses et réunies les unes aux autres de façon à transformer en une série de lacs isolés la mer plasmatique ; par des globules blancs très abondants (leucocytose) ; par l'agglomération des hématoblastes qui constituent de véritables plaques phlegmasiques.

Ce type se rencontre dans la pneumonie et le rhumatisme articulaire aigu. Il est moins franc dans la goutte aiguë, dans la pleurésie séro-fibrineuse aiguë, dans les phlegmons.

L'étude microscopique de la coagulation peut servir au *diagnostic* des maladies, ainsi que l'a bien montré Hayem. Dans certaines pneumonies infantiles, où les signes physiques font défaut, la constatation d'un réticulum fibrineux abondant permet d'affirmer le diagnostic. Au contraire, la fièvre coïncidant avec un réticulum fibrineux normal fait penser à la dothiénentérie. L'apparition d'un sang à type phlegmasique au cours d'une fièvre typhoïde doit faire prévoir une complication inflammatoire. Il y a dans ces faits les éléments d'un véritable *fibrino-diagnostic.*

De même l'étude de la coagulation sert au *pronostic* : ainsi la pneumonie qui s'accompagne d'un sang franchement phlegmasique est moins grave que celle où la fibrine augmente à peine ; dans un état pneumonique, la constatation d'un réticulum phlegmasique franc écarte l'idée d'une pneumonie tuberculeuse.

Nous verrons dans la suite que les affections inflammatoires qui s'accompagnent d'un réticulum fibrineux très net sont précisément celles où l'on observe une hyperleucocytose polynucléaire. La leucocytose et l'hyperinose, généralement concomitantes, ont pu être considérées comme des processus de défense de l'organisme dans sa lutte contre les bactéries. L'expérimentation avec le pneumocoque, corroborant les faits cliniques, nous montre la leucocytose et l'hyperinose dans les infections atténuées, tandis qu'on voit cette

réaction manquer dans les septicémies pneumococciques graves à type hémorragique (Gilbert et Fournier [1] ; Bezançon et Griffon) [2].

2° RÉTICULUM FIBRINEUX SEC

Ranvier, Mayet ont proposé un autre procédé pour l'étude du réticulum fibrineux. Une goutte de sang est placée sur une lame de verre et recouverte d'une lamelle qu'on appuie modérément, de façon à laisser au sang une épaisseur d'un dixième de millimètre environ. La préparation, placée sur quelques doubles de papier à filtrer humecté d'eau, est abandonnée pendant quelques heures sous une cloche de verre pour éviter la dessication. On enlève alors avec précaution la lamelle, on lave la lame avec un faible courant d'eau, de façon à entraîner les globules et à laisser la fibrine, on colore par la fuchsine en solution aqueuse, on lave, on sèche et on monte dans le baume. Le réticulum fibrineux coloré en rouge est ainsi facile à étudier.

Une autre préparation, faite avec une couche plus mince de sang, pourrait être, après coagulation, fixée à l'acide osmique et colorée à la fuchsine, pour étudier les rapports de la fibrine et des hématies.

THÉORIES DE LA COAGULATION

La coagulation du sang est caractérisée essentiellement par la formation de la fibrine aux dépens du fibrinogène du plasma et par sa précipitation.

Elle n'est pas due à des conditions physiques, comme on l'avait cru autrefois ; ce n'est ni l'immobilisation, ni le refroidissement du sang, ni l'action de l'air sur le sang, qui produit la coagulation.

Les travaux récents de Schmidt, de Hammarsten, de Pekelharing, de Arthus, etc., ont mis en lumière le rôle des ferments solubles dans le phénomène de la coagulation. La fibrine ne préexiste pas

[1] GILBERT et FOURNIER. La défense de l'organisme par la fibrine. *Semaine méd.*, 14 juin 1899, p. 201.

[2] BEZANÇON et GRIFFON. Art. Pneumonie de Landouzy, in *Traité de méd. et de thérap.*, t. VII.

dans le sang liquide et résulte de l'action réciproque de deux substances : la matière fibrinogène et le ferment de la fibrine ou plasmase. Chacune de ces substances a pu être extraite du sang, de sorte que le phénomène de la coagulation a pu être reproduit *in vitro*, dans des conditions expérimentales bien définies.

La *matière fibrinogène*, sorte d'albuminoïde dans un état très voisin de la précipitation, est soluble dans l'eau ; la solution coagule instantanément si on lui ajoute un peu de plasmase ; elle coagule aussi par le chauffage à 56°. Elle existe en solution dans le plasma sanguin, comme dans toutes les sérosités coagulables.

La *plasmase* est un ferment soluble qui a la propriété de faire coaguler tous les liquides contenant du fibrinogène, comme le plasma sanguin, et même les sérosités non coagulables spontanément, comme le liquide d'hydrocèle.

La plasmase est un des nombreux ferments des leucocytes : elle reste contenue à l'intérieur de ceux-ci pendant la vie de la cellule et n'est pas susceptible de diffuser au dehors ; la mort du leucocyte, ou même certaines conditions qui modifient la tension superficielle du leucocyte, la mettent en liberté.

La production de plasmase paraît être un phénomène complexe. Pekelharing pense que les leucocytes ne sécrètent qu'une matière zymogène, capable de se transformer en plasmase par sa combinaison avec les sels de chaux. Ainsi s'explique l'action coagulante du chlorure de calcium et l'action anticoagulante des oxalates et des fluorures alcalins qui précipitent les sels de chaux et les empêchent de s'unir au zymogène.

Étudier les causes de la coagulation revient à étudier les conditions de la mise en liberté de la plasmase.

Lorsque le sang est extrait de l'organisme et reçu dans un vase, les leucocytes s'accolent aux parois du vase, se détruisent, laissent transsuder le ferment, et la coagulation se produit. Si l'on empêche l'adhérence du sang, en le recevant dans un vase dont les parois ont été vaselinées, les leucocytes se détruisent plus lentement et la coagulation est retardée. Si, au contraire, on ajoute au sang un corps étranger quelconque, auquel les leucocytes peuvent adhérer, a coagulation est accélérée.

Il en est de même dans les vaisseaux sanguins. Si la paroi est intacte, les leucocytes restent sains, retiennent la plasmase, et il ne se fait point de coagulation. Au contraire, la paroi est-elle lésée ou vient-on à introduire un corps étranger dans le vaisseau, les leucocytes se détruisent, exsudent la plasmase, et le sang se coagule.

On comprend ainsi comment l'intégrité de la paroi vasculaire est la condition principale qui permet au sang de rester liquide dans les vaisseaux. Cependant, comme il se fait sans cesse dans l'organisme une destruction des globules blancs, une certaine quantité de ferment coagulant est mise en liberté ; si le sang reste cependant fluide, c'est que cette quantité de plasmase est trop faible pour agir, ou bien qu'elle est neutralisée par des substances anticoagulantes sécrétées par l'organisme.

Les substances anticoagulantes ou *thrombases* sont encore mal connues. Une seule a été isolée et paraît assez active, c'est la thrombase contenue dans la tête des sangsues. Elle agit *in vitro* et *in vivo*. Injectée dans les veines d'un animal, elle rend son sang incoagulable ; mêlée *in vitro* au sang d'un animal, elle empêche sa coagulation.

Les autres thrombases paraissent résulter de réactions assez compliquées de l'organisme. L'injection de peptones de Witte dans les veines d'un chien à la dose de 3 décigrammes par kilogramme d'animal, rend le sang de cet animal incoagulable spontanément durant quelques heures. Ce sang contient de la thrombase qui peut manifester son action *in vitro* et *in vivo* : mélangé dans un vase à du sang d'un autre animal, il empêche sa coagulation ; injecté dans les veines d'un lapin, il rend le sang de celui-ci incoagulable.

Le foie joue un rôle important dans la production des substances anticoagulantes. En effet, l'injection de peptones de Witte à un chien reste inefficace si on a détruit ou enlevé le foie de cet animal ; il suffit de faire circuler, à travers les vaisseaux d'un foie enlevé de l'organisme, une solution de peptones pour obtenir un liquide anticoagulant.

La thrombase paraît être, ainsi que la plasmase, sécrétée par les leucocytes. Les organes riches en globules blancs, comme les ganglions lymphatiques et le thymus, en contiennent.

Lilienfeld pense que les substances anticoagulantes existent à côté des substances coagulantes dans le noyau des leucocytes. Ce noyau est formé de nucléo-histone, substance capable de se dédoubler en leuconucléine et en histone ; la leuconucléine a une action coagulante ; l'histone est anticoagulante. L'injection de peptones, comme celle de certaines substances hémolytiques (sérum d'anguille, venin des serpents) et de certains extraits d'organes (muscle d'écrevisse, foie et intestin de chien, etc.), produirait une leucolyse, d'où la mise en liberté dans le plasma sanguin des ferments coagulants et anticoagulants contenus dans le corps des leucocytes. Le foie retiendrait la plasmase et laisserait circuler la thrombase, d'où la manifestation de propriétés anticoagulantes dans le sang.

En résumé, le sang contient à la fois de la plasmase et de la thrombase ; c'est de la neutralisation réciproque de ces deux substances que résulte la conservation de sa fluidité ; mais qu'une circonstance accidentelle ou pathologique vienne à modifier la production de ces diastases, l'action de l'une prédominera, le sang deviendra plus ou moins facilement coagulable et il en résultera soit des thromboses, soit un état hémorragipare.

CHAPITRE VI

GAZ DU SANG[1]

Le sang contient de l'azote, de l'oxygène et de l'acide carbonique ; l'azote et l'oxygène viennent de l'air atmosphérique et pénètrent dans le sang au niveau du poumon ; l'acide carbonique provient de la combustion des tissus et est puisé au niveau des capillaires nourriciers ; le sang renferme encore une petite quantité d'autres gaz, l'hydrogène et des carbures d'hydrogène et, dans certains cas, de l'oxyde de carbone.

L'azote est à l'état de simple dissolution dans le sang; par contre la quantité d'oxygène et d'acide carbonique à l'état de dissolution est relativement faible et ces gaz, pour la plus grande part, sont chimiquement combinés.

Ce fait rend très difficile l'analyse exacte des gaz du sang, car les méthodes usuelles purement physiques qui permettent d'extraire les gaz du sang, ne peuvent déceler que les gaz en dissolution ou en combinaison chimique facilement dissociable.

EXTRACTION DES GAZ DU SANG

On extrait les gaz du sang en soumettant ce liquide au vide barométrique obtenu au moyen de la pompe à mercure légèrement modifiée par Gréhant. L'appareil est constitué : 1° par le baromètre à siphon habituel ; 2° par une petite cuve à mercure destinée à recevoir l'éprouvette remplie de mercure où doivent se rendre les gaz expulsés; 3° par un ballon à long col tubulaire destiné à recevoir le sang et que l'on peut mettre en communication avec la chambre barométrique. Le ventre du ballon est chauffé au bain-marie, le col est refroidi par un manchon d'eau froide. On peut enfin, selon le conseil de Pflüger, interposer entre le récipient renfermant le sang et la chambre barométrique, des appareils à dessication destinés à produire le vide sec.

[1] Gréhant. Les Gaz du sang, *Encyclopédie Léauté;* — Lambling. Les Gaz du sang, in *Encyclopédie chimique de Frémy*, t. IX ; — M. Arthus, *Éléments de physiologie.*

On commence par vider l'appareil, le ballon y compris, de l'air qu'il contient ; puis on introduit dans le ballon vide d'air 15 à 20 cent. cubes d'une solution bouillie de sel marin à 20 p. 100 (en ayant soin de ne pas laisser rentrer d'air) pour empêcherle sang de se coaguler ou de bouillonner trop vivement pendant l'opération.

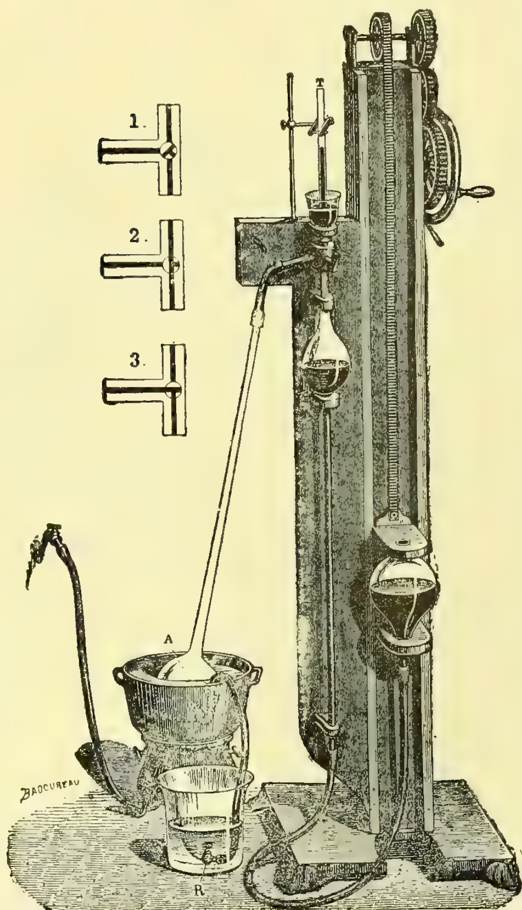


Fig. 18. — Appareil pour l'extraction des gaz. — 1, 2, 3, Schéma représentant les positions diverses du robinet à trois voies.

Dès que la quantité nécessaire d'eau salée est entrée, on fait arriver le sang de l'animal par un tube de caoutchouc à robinet immergé qui le reçoit directement de la veine ou de l'artère, ou mieux on l'introduit au moyen d'une seringue graduée et on pousse ensuite un peu de mercure qui chasse et fait tomber dans le ballon le sang qui aurait pu rester dans le tube. La température du bain d'eau est élevée à 37°, on ouvre avec précaution le robinet. Les gaz se précipitent dans la chambre barométrique d'où on les chasse dans l'éprouvette par la manœuvre de la pompe.

L'analyse et le dosage des gaz recueillis dans l'éprouvette se fait par les méthodes ordinaires usitées en chimie ; l'acide carbonique est absorbé par la potasse, l'oxygène par l'acide pyrogallique, l'azote est dosé par différence.

TENEUR DU SANG EN GAZ

La teneur du sang en gaz varie selon l'espèce animale en expérience, en moyenne on peut estimer que, chez le chien, de 100 cent. cubes de sang examiné à 0°, sous 760 millimètres de pression, on retire environ 60 cent. cubes de gaz.

Chez les herbivores (mouton, lapin), le volume total des gaz et notamment celui de l'oxygène, est beaucoup plus faible.

Estor et Saint-Pierre, cités par Lambling, ont soutenu que la teneur du sang artériel en gaz diminue à mesure qu'on s'éloigne du cœur, mais Hirschmann et Pflüger ont montré le non fondé de cette hypothèse ; le sang des petites artères, indépendamment de toute question de distance du cœur, paraît être moins riche en oxygène que celui des troncs plus gros ; mais cela tient à ce que les petites artères renferment un sang moins riche en globules que celui des gros vaisseaux, et d'ailleurs les différences sont minimes — tandis que la teneur en azote ne varie guère.

Il existe, par contre, une grosse différence entre la teneur en oxygène et acide carbonique du sang artériel et du sang veineux et pour le sang veineux des variations importantes tenant au territoire ou à l'organe considérés à l'état de repos ou d'activité.

Ainsi, tandis que 100 cent. cubes de sang puisés au niveau de l'artère pulmonaire renferment 48 cent. cubes d'acide carbonique et 12 cent. cubes d'oxygène, 100 cent. cubes puisés au niveau de la veine, ne renferment plus que 40 cent. cubes d'acide carbonique et 20 cent. cubes d'oxygène.

Les chiffres obtenus varient d'ailleurs :

	OXYGÈNE	ACIDE CARBONIQUE	AZOTE
Scheffer :			
Sang artériel	19,2 cc.	39,5 cc.	2,7 cc.
— veineux	11,9	45,3	1,7
Hédon :			
Sang artériel	20 à 24 cc.	39	1,5
— veineux	8 à 12	46	1,5
Viault et Jolyet :			
Sang artériel	20 à 24	40	2
— veineux	8 à 12	46	2

Zuntz admet d'une façon générale que le sang veineux contient 8,15 p. 100 d'oxygène en moins que le sang artériel et 9,2 p. 100 d'acide carbonique en plus. La pénurie d'oxygène peut devenir extrême dans certains cas ; Zuntz, dans le sang asphyxique, a trouvé 0,96 p. 100 d'oxygène ; 49,53 d'acide carbonique ; 2,07 d'azote. Chez un cardiaque cyanosé, Lepers a trouvé 64 p. 100 d'acide carbonique.

OXYGÈNE

Une petite partie de l'oxygène est à l'état de dissolution dans le plasma (1 millième, disent Viault et Jolyet) ; le reste est combiné à l'hémoglobine des hématies et forme avec elle un composé très instable, l'oxyhémoglobine. La combinaison n'existe en effet qu'en présence dans le milieu ambiant d'une certaine proportion d'oxygène libre, ayant une tension égale à la tension de dissociation de l'oxyhémoglobine, dans les conditions de température et de pression ambiantes. L'état de saturation considéré pour une pression donnée est détruit aussitôt que le sang est placé dans une atmosphère dont la pression en oxygène est différente, en vertu de cette loi, que lorsqu'un gaz ou un mélange de gaz sont en contact avec un liquide, les échanges gazeux dépendent uniquement des tensions respectives de chacun des gaz dans l'atmosphère et dans le liquide, chacun des gaz se comportant comme s'il était seul et n'exerçant aucune influence sur l'absorption ou le dégagement des autres.

Si la tension en oxygène de l'atmosphère est plus faible, le plasma cède aussitôt à l'atmosphère une partie de l'oxygène qu'il tient en dissolution, la tension de ce gaz diminue par suite autour des globules rouges et une certaine quantité d'oxyhémoglobine se dissocie en hémoglobine et en oxygène ; dans une atmosphère limitée comme est l'air alvéolaire [1], la dissociation se continue jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre de dissociation se soit établi.

[1] L'air inspiré sec contient 20,8 p. 100 d'oxygène et 0,03 à 0,04 p. 100 d'acide carbonique.
L'air expiré contient 16 p. 100 d'oxygène ; 4,4 p. 100 d'acide carbonique.
La composition de l'air alvéolaire n'est pas identique à celle de l'air expiré ; en effet, l'air expiré est constitué, pour une part, par l'air inspiré qui remplit les premières voies respi-

Il entre 4,87 d'oxygène à chaque respiration d'après Viault et Jolyet et il en sort 4,27, sous forme d'acide carbonique ; c'est donc 0,60 centigr. de retenu dans le sang. Le sang des diverses veines en prend d'ailleurs plus ou moins, suivant qu'il est plus ou moins désoxygéné et plus ou moins riche en hémoglobine ; par exemple le sang de la veine-porte en prend 30 cent. cubes pour 100 cent. cubes, celui de la veine jugulaire 16 cent. cubes, celui du cœur droit 21 cent. cubes (Cl. Bernard).

Causes de variations de la teneur du sang en oxygène. — Pression atmosphérique. — La pression atmosphérique est à peu près sans influence dans les limites de 1/2 à 2 atmosphères, ainsi la quantité d'oxygène absorbée au niveau de la mer ou à 4,000 mètres d'altitude est sensiblement la même ; ce n'est qu'au dessus de 2 atmosphères que la pression intervient pour augmenter la teneur du sang en oxygène ; cet excès d'oxygène reste en dissolution dans le plasma.

Température. — Jusqu'à 45°, les globules rouges absorbent d'autant plus d'oxygène que la température est plus élevée.

Tension. — L'oxygène passe de l'air dans le sang en raison de sa différence de tension ; dans l'air atmosphérique, la tension de l'oxygène est de 20,95 p. 100 d'une atmosphère et dans l'air des alvéoles pulmonaires 18 p. 100 ; dans le sang veineux elle est beaucoup plus faible et n'est que de 2,9 p. 100 d'une atmosphère.

Comme d'autre part, il est démontré qu'une tension de 4 p. 100 d'une atmosphère d'oxygène suffit pour saturer à peu près complètement l'hémoglobine d'oxygène, on voit que l'excès de tension de l'oxygène de l'air par rapport à celui du sang est suffisant pour faire passer ce gaz dans le sang.

ratoires et, pour une autre part, par l'air alvéolaire ; l'air expiré est donc plus riche en oxygène et moins riche en acide carbonique que l'air alvéolaire.

Chez l'homme, l'air alvéolaire aurait la composition suivante en volume (Arthus) :

A l'expiration		A l'inspiration	
Azote	79,2 p. 100	Azote	79,2 p. 100
Acide carbonique	5,4 —	Acide carbonique	4,6 —
Oxygène	15,4 —	Oxygène	16,2 —

La tension de l'oxygène dans le sang n'arrive cependant pas à égaler sa tension dans les alvéoles ; elle ne dépasse pas 15 p. 100.

Composition du plasma. — Le sang des divers vaisseaux du chien à jeun absorbe plus d'oxygène que celui des mêmes vaisseaux du chien en digestion (Cl. Bernard, Grehant). Cette différence tient seulement à ce que le sang pendant la digestion est dilué par le chyle et par suite proportionnellement moins riche en hémoglobine.

La fonction de l'organe. — L'influence du repos et du travail sur la richesse en oxygène du sang veineux des muscles est considérable comme le montre le tableau suivant :

		GAZ TOTAL	O.	Co^2	Az.
Sang artériel du muscle		43.515	17.334	24.545	1.636
Sang veineux du muscle	au repos	40.450	7.500	31.586	1.364
	en travail	37 069	1.265	34.881	0.923

Le sang qui sort du rein est rouge et contient presque autant d'oxygène que le sang de l'artère rénale, il en est de même du sang des glandes en activité ; le sang veineux qui est noir dans la glande au repos est rouge dans les glandes en activité.

Capacité respiratoire. — On désigne sous le nom de capacité respiratoire la proportion maximum d'oxygène que peut absorber un volume donné de sang (100 cc.).

Cette valeur est ordinairement calculée au moyen de la pompe à gaz ; la recherche nécessite au moins 20 cent. cubes de sang.

La capacité respiratoire est en rapport avec la richesse du sang en hémoglobine.

Les expériences sur les animaux, les observations sur l'homme ont montré que la capacité respiratoire du sang est diminuée dans un certain nombre d'états pathologiques.

La transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine par les poisons amène une diminution de la capacité respiratoire du sang, et cette réaction est plus sensible que la spectroscopie.

ACIDE CARBONIQUE

Tandis que l'oxygène est fixé presque en totalité par le globule sanguin, et sous la forme d'une combinaison parfaitement définie facile à isoler, et dont la formation et la dissociation commencent à être bien connues, par contre, l'acide carbonique se trouve à la fois dans le plasma et les globules, et les substances qui interviennent, à des degrés variables, dans la fixation ou le dégagement de ce gaz sous diverses influences, sont si nombreuses qu'il est impossible de déterminer quantitativement la part qui revient à chacune d'elles et que même l'étude qualitative du phénomène présente encore plus d'une lacune.

D'après Schmidt, le sérum contient en moyenne les 87 centièmes de l'acide carbonique fourni par le sang dont provient le sérum ; les globules contiennent le reste. Des chiffres différents sont donnés par Zuntz.

L'acide carbonique contenu dans le sang existe sous deux états :

1° A l'état de liberté dissous dans le plasma, pour une faible part, en moyenne pour le sang artériel, 1,56 ; pour le sang veineux, 3,82.

2° pour la plus grande part (40 à 45 vol. p. 100), à l'état de combinaison, soit de combinaison facilement dissociable par le vide, bicarbonate et phospho-carbonate de soude, soit de combinaison stable, carbonate neutre de soude. Cette classification serait d'ailleurs un peu arbitraire, d'après Grehant et Pfluger, et en soumettant le sang à l'action souvent renouvelée et parfaite du vide, on parviendrait à extraire tout l'acide carbonique.

La dissociation du carbonate neutre nécessite l'intervention d'autres facteurs, de substances à caractère acide qui n'agissent pas sur le tournesol, mais cependant ont la fonction acide puisqu'elle peuvent déplacer l'acide carbonique de ses combinaisons avec les bases.

La tension de l'acide carbonique dans le sang mesurée à l'aérotonomètre est en moyenne pour le sang artériel, de 2,8 p. 100 d'atmosphère ; pour le sang veineux, de 3,81 à 5,4 ; l'acide carbonique passe donc du sang dans les alvéoles ; ce passage est plus actif au moment de l'inspiration, puisqu'à ce moment l'apport de

l'air diminue la quantité d'acide carbonique contenu dans l'air résiduel au niveau des alvéoles.

Une certaine quantité d'acide carbonique pourrait encore être fixée sur les globules rouges.

AZOTE

L'absorption de l'azote par le sang est un simple phénomène de dissolution physique ; les variations de pression exercent donc sur sa teneur une influence bien plus rapide que sur les deux autres gaz du sang.

La solubilité de l'azote dans le sang augmente considérablement avec la richesse du sang en globules (Jolyet et Sigalas).

Une certaine partie de l'azote est fixée sur le globule, autour duquel elle forme avec les autres gaz une atmosphère gazeuse (Merget).

OXYDE DE CARBONE

Nicloux [1] a montré que l'oxyde de carbone se rencontre d'une façon constante dans le sang des nouveau-nés, à Paris ; la proportion est d'environ 0 cc. 11 pour 100 cent. cubes de sang.

L. de Saint-Martin [2] et Nicloux ont constaté que le sang normal des animaux vivant à Paris contient une petite quantité d'oxyde de carbone. Des recherches plus récentes de Nicloux [3], il résulte d'ailleurs que des quantités à peu près égales se retrouvent dans le sang d'animaux isolés en mer.

L'asphyxie à laquelle on soumet les animaux a pour effet de diminuer la quantité d'oxyde de carbone du sang.

[1] Nicloux. *Société de biologie*, 26 juin 1901.
[2] De Saint-Martin. *Acad. des sciences*, 4 avril 1898 et 28 mai 1898.
[3] Nicloux. *Soc. de biologie*, 25 octobre 1902.

CHAPITRE VII

ANALYSE BACTÉRIOLOGIQUE DU SANG

Importance de l'infection sanguine. — Jusqu'à ces toutes dernières années, il était de tradition en pathologie humaine, de considérer comme exceptionnelle la présence des microbes dans le sang au cours des diverses maladies infectieuses. On opposait même volontiers la rareté de l'infection sanguine dans les infections humaines au rôle prépondérant que joue la septicémie dans un grand nombre d'infections animales, spontanées ou expérimentales.

L'emploi d'une technique nouvelle a tout récemment modifié sur ce point les conceptions anciennes, en nous montrant la présence de bactéries dans la circulation générale au cours de maladies, la fièvre typhoïde pour ne citer que cet exemple, où l'infection sanguine avait jusqu'ici passé inaperçue.

Dans le domaine de la parasitologie, la mise en évidence du rôle du piroplasma bigeminum, du trypanosome, venant après celle de la filaire, de l'hématozoaire, montre assez quel intérêt pratique s'attache à l'examen bactériologique du sang.

Ces quelques considérations expliquent l'importance que nous avons cru devoir assigner à ce chapitre.

TECHNIQUE GÉNÉRALE

L'analyse bactériologique du sang comporte quatre opérations :

1° L'examen microscopique du sang à l'état frais ;

2° L'examen microscopique du sang après fixation et coloration ;

3° La culture du sang ;

4° L'inoculation aux animaux.

§ Ier. — Examen microscopique du sang à l'état frais.

La technique est identique à celle que nous décrivons au chapitre de l'examen microscopique du sang à l'état frais : piquer l'extrémité d'un doigt et recueillir directement la goutte de sang qui sourd sur une cellule à rigole ou sur une simple lame que l'on recouvrira d'une lamelle ; examen avec un objectif à sec de fort grossissement.

§ II. — Examen après dessication, fixation et coloration.

On recueille sur une lame une goutte de sang, on l'étale avec le bord d'une lame rodée, on sèche en agitant la lame rapidement dans l'air.

Fixation. — Le meilleur fixateur est le mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther ; on trempe la lame 5 minutes dans ce mélange, on laisse évaporer. Laveran conseille de maintenir les lames dans l'alcool absolu pendant 20 minutes.

Gunther a conseillé, pour faciliter la recherche des spirochœtes de la fièvre récurrente une méthode qui pourrait être susceptible de généralisation : faire agir pendant 10 secondes une solution d'acide acétique à 5 p. 100 sur une préparation de sang sec fixé par la chaleur, dessécher, neutraliser en exposant la lamelle aux vapeurs d'ammoniaque ; les hématies dont l'hémoglobine a été dissoute ne se colorent pas et les microbes sont plus facilement mis en évidence.

Coloration. — Les meilleurs colorants sont les colorants basiques qui, comme le bleu de méthylène, ont une affinité presque élective pour les bactéries et les noyaux des leucocytes, et ne colorent pas les hématies ou ne les colorent que faiblement, en teinte métachromatique verdâtre.

Le colorant le plus usité est la solution aqueuse saturée de bleu de méthylène ou le bleu de méthylène phéniqué (bleu de Kühne). On colore 5 minutes ; on lave soigneusement à l'eau.

Pour les *bactéries qui prennent le Gram,* la recherche est très simplifiée par l'emploi de la méthode de Gram modifiée par Nicolle : on colore 1/4 de minute par la solution de violet phéniqué :

Violet de gentiane	1 gr.
Alcool absolu	10 cc.
Eau phéniquée à 1 °/₀	90 cc.

On égoutte, on verse sur la préparation quelques gouttes de la solution iodo-iodurée de Lugol modifiée, qu'on chasse aussitôt pour la remplacer à nouveau par quelques gouttes de la même solution qu'on laisse 1/4 de minute.

Iode	1 gr.
Iodure de potassium	2 gr.
Eau distillée	200 gr.

On verse de l'alcool absolu jusqu'à ce qu'il n'y ait plus trace de matière colorante soluble. On lave à l'eau.

Si l'on veut colorer les hématies, on traite la préparation par une solution aqueuse d'éosine à 0,50 p. 100; puis on lave aussitôt à l'eau.

Pour les *microbes qui ne prennent pas le Gram*, le procédé de double coloration est différent : On fait agir d'abord sur la préparation une solution aqueuse d'éosine, à 0,50 p. 100 pendant une demi-minute environ, on lave à l'eau, puis on colore pendant une minute avec une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène; on lave.

En dehors de l'hématozoaire, il est exceptionnel de trouver des bactéries dans le sang par l'examen direct. Rappelons cependant que Doléris a trouvé le streptocoque par l'examen direct dans certains cas d'infection puerpérale; que le pneumocoque, le bacille de la peste, le bacille tuberculeux ont pu être exceptionnellement décelés.

Même lorsqu'il s'agit de septicémie, les microbes sont en très petit nombre dans le sang et on n'observe jamais chez l'homme l'abondance de bactéries qui caractérise les septicémies expérimentales; aussi, le plus souvent, est-il nécessaire, pour mettre en évidence le rôle des agents pathogènes, de recourir à la technique de la culture ou de l'inoculation à l'animal.

§ III. — Culture du sang.

Lorsqu'on veut déceler, par la culture, la présence de microbes dans le sang, il est absolument nécessaire de puiser le sang directement dans les vaisseaux et l'on ne doit jamais se servir de sang recueilli par simple piqûre du doigt.

La piqûre du doigt, en effet, outre qu'elle ne donne pas une quantité suffisante de sang, expose à l'erreur, car le sang qui a été en contact avec la peau a pu se charger de quelques-uns des microbes saprophytes qui se trouvent toujours à la surface de celle-ci.

Le sang doit être recueilli directement dans la veine médiane céphalique au pli du coude, comme nous l'avons indiqué, après dénudation préalable du vaisseau ou après stérilisation de la peau par une pointe de feu.

L'ensemencement du sang ne saurait être pratiqué selon les règles ordinaires ; on se trouve en effet aux prises avec des difficultés de technique inaccoutumées qui tiennent, d'une part au petit nombre de microbes que renferme le sang de l'homme au cours des septicémies, d'autre part aux propriétés bactéricides du sérum.

Le sang de l'homme ne contenant qu'un petit nombre de microbes, il est nécessaire de prélever pour la culture une quantité relativement considérable de sang. Cette technique présente tout à la fois des avantages et des inconvénients : la quantité relativement grande de sang prélevée augmente d'autant les chances de rencontrer le microbe en circulation. Mais ce perfectionnement de la technique entraîne, tout au moins pour certaines bactéries, des conditions défavorables de développement qui contrebalancent les avantages précités. Si en effet l'adjonction d'une grande quantité de sang au bouillon peut transformer ce dernier en un milieu particulièrement favorable au développement de certains microbes hémophiles, tels que le bacille de Pfeiffer, le pneumocoque, le fait ne saurait être généralisé, car dans certaines infections telles que la fièvre typhoïde, le sérum du sang possède des propriétés bactéricides qui entravent le développement des bacilles apportés avec le sang dans le bouillon.

La technique la meilleure sera donc celle qui, tout en permettant d'introduire dans le milieu de culture une grande quantité de sang n'expose pas les germes présents à l'action empêchante du sérum. C'est à ce but que tendent les méthodes préconisées par J. Courmont et par Busquet que nous allons rappeler.

Technique de J. Courmont [1]. — Ensemencer un ballon contenant 300 à 500 centimètres cubes de bouillon ou d'eau peptonée avec 2 à 4 cent. cubes de sang, puisé aseptiquement avec une seringue dans la veine au pli du coude. L'ensemencement doit être pratiqué aussitôt le sang sorti de l'organisme. Le ballon est alors mis à l'étuve à 37° et examiné au bout de 24 heures. Si, au bout de ce temps le bouillon n'est pas trouble, il faut agiter le dépôt, pour favoriser le développement du microbe, mettre de nouveau à l'étuve et examiner les jours suivants. Il est des cas, en effet, où la culture n'a pu être considérée comme positive que le dixième jour qui suivit l'ensemencement.

[1] J. Courmont. *Soc. méd. des Hôp.*, 27 décembre 1901.

Technique de Busquet [1]. — Ensemencer dans une série de 20 ou 30 ballons contenant chacun 200 à 250 cent. cubes de bouillon peptoné une quantité totale de sang de 1 à 5 cent. cubes divisée et répartie dans la série de ballons à raison de une à deux gouttes par chacun de ces ballons. Mise à l'étuve à 37° et examen les jours suivants.

La technique de Courmont a été utilisée pour la recherche du bacille d'Eberth et ses résultats ont renversé la notion admise jusque-là de la rareté du bacille d'Eberth dans la circulation sanguine ; elle a été appliquée aussi à l'étude de l'infection pneumococcique.

L'infection sanguine apparaîtra sans doute plus fréquente qu'on ne l'avait cru jusqu'ici le jour où l'on aura soumis toutes les infections au contrôle de la culture d'une grande quantité de sang dans une grande quantité de bouillon.

§ IV. — Inoculation aux animaux.

Pour la recherche de certains microbes qui sont pathogènes pour les animaux de laboratoire et qui se développent mal sur les milieux de culture, l'inoculation à l'animal est le procédé de choix ; on puisera directement le sang dans la veine, et immédiatement avant qu'il se soit coagulé, on l'injectera sous la peau ou dans le péritoine de l'animal sensible à l'espèce microbienne qu'on suppose avoir déterminé l'infection ; on peut aussi inoculer le caillot débarrassé au préalable par lavage de son hémoglobine.

Cette méthode est réservée en pratique à la recherche du bacille tuberculeux dans le sang.

ÉTUDE DES PRINCIPALES SEPTICÉMIES

§ Ier. — Fièvre récurrente.

Dans la fièvre récurrente, l'examen du sang frais prend une haute valeur, puisque le diagnostic bactériologique de la maladie repose exclusivement sur la constatation dans le sang du spirille ou

[1] Busquet, *Presse médicale*, 15 janvier 1902.

spirochœte décrit par Obermeier ; ce microbe qui, jusqu'ici, n'a pu être cultivé, doit être recherché dans le sang pendant l'accès de fièvre ; on ne le trouve pas, en effet, pendant la période d'apyrexie ; dans l'intervalle des accès, on peut encore l'observer dans le suc splénique retiré par ponction capillaire.

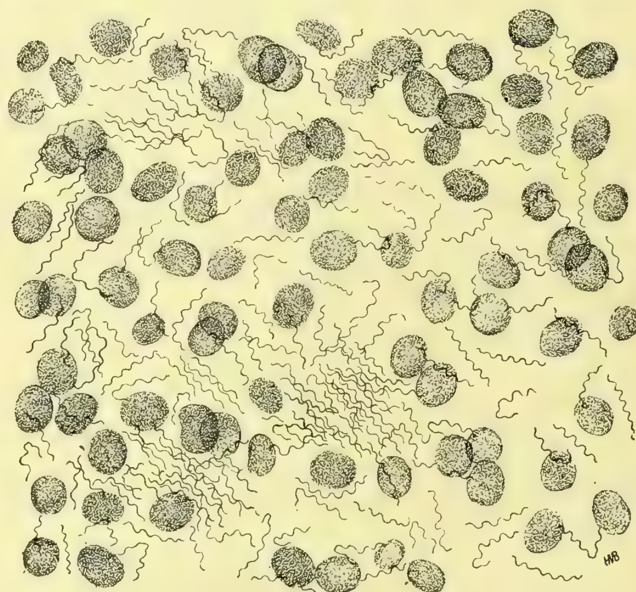


Fig. 19. — Spirilles de la fièvre récurrente dans le sang du singe.

L'examen du sang, pratiqué à l'état frais, montre en très grande quantité, entre les globules rouges, des filaments incurvés en spirille de 10 à 20 tours très mobiles, animés de mouvements de torsion ou de pas de vis ; après fixation du sang par l'alcool-éther, le microbe se colore par les couleurs d'aniline.

§ II. — **Paludisme** [1].

La constatation dans le sang des paludéens de l'hématozoaire décrit par Laveran, en 1880, comme l'agent du paludisme, a une impor-

[1] Pour la bibliographie consulter :
LAVERAN. *Traité du paludisme* (*Encyclop. Léauté*), 1892 et *Traite de Méd. et de Thérap.*, art. Paludisme, t. III ; — H. HAGENMULLER. *Bibliotheca sporozoologica* Bibliographie générale et spéciale des travaux concernant les sporozoaires parus antérieurement au 1er janv. 1899 ; — NEVEU-LEMAIRE. *Les Hématozoaires du Paludisme.* Thèse Paris, 1901.

tance telle pour le diagnostic de la malaria dans les cas difficiles, que nous croyons utile de décrire en détail la technique usitée pour cette recherche et de rapporter les principaux caractères du parasite.

L'examen du sang doit être pratiqué, comme l'a montré Laveran, un peu avant les accès, ou au début de ceux-ci; c'est dans ces conditions seules qu'on observera d'une façon constante le parasite. Celui-ci, en effet, quelques heures après l'accès, devient déjà un peu moins fréquent ; il disparaît de la circulation dans l'intervalle des accès, sauf chez certains cachectiques. Le sang peut être examiné à l'état frais, ou après fixation et coloration.

Examen à l'état frais. — Il suffit, après piqûre du doigt, de recueillir sur une lame de verre une goutte de sang, de la recouvrir d'une lamelle et de porter la préparation sous le microscope.

L'emploi de la platine chauffante est nécessaire si l'on veut étudier les mouvements des corps amiboïdes et ceux des flagella. On admet aujourd'hui que ces derniers ne se forment qu'en dehors de l'organisme, 15 à 20 minutes après l'issue du sang hors des vaisseaux, d'après Laveran.

Pour favoriser la formation des flagella, Laveran [1], mélange au sang du sérum artificiel, à parties égales ; on peut examiner une goutte du mélange soit à l'état frais, soit après étalement et coloration. En ajoutant un peu d'eau à l'échantillon de sang prélevé, un médecin américain cité par Ewing [2], aurait pu constater la transformation immédiate des corps en croissant en corps sphériques munis de flagella.

Examen de sang sec, fixé et coloré. — L'étalement du sang doit être fait avec le plus grand soin. Laveran recommande de ne déposer sur la lame qu'une goutte de sang assez petite pour pouvoir être étalée en entier. En effet, les hématies parasitées se trouvent entraînées en très grand nombre vers la partie terminale de la préparation.

Le mode de fixation varie un peu avec les divers hématologistes, le plus simple est le mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther, ou l'alcool absolu, qu'on laisse au contact 20 minutes comme l'a conseillé Laveran.

Marchoux se sert au lieu d'alcool-éther, du mélange suivant :

Alcool à 95°	100 cc.
Formaline	1 cc.

Il fixe pendant 5 minutes.

[1] Laveran. *Soc. de Biol.*, 15 fév. 1902.
[2] Ewing. *The Journal of experimental medecine*, mars 1901.

Coloration. — On emploiera une méthode de coloration différente selon le but que l'on se propose : *méthode extemporanée* si l'on veut faire un diagnostic rapide ; *méthode de recherche*, si l'on veut étudier en détail la structure du parasite.

Méthode extemporanée. — Billet recommande le procédé de Malackowsky, qui utilise le bleu de méthylène boraté.

On prépare à l'avance les deux solutions suivantes :

A. Bleu de méthylène médicinal de Höchst à 1 °/₀ dans l'eau distillée.

B. Solution de borate de soude à 5 °/₀ dans l'eau distillée.

Dans une éprouvette on mélange :

12 cc. de la solution A.
8 cc. — B.
20 cc. d'eau distillée.

On agite et on laisse reposer 24 heures ; on ne filtre pas (le mélange se conserve un mois ou deux).

On colore 10 à 20 secondes, on lave soigneusement à l'eau, jusqu'à ce que la teinte générale soit d'un bleu verdâtre très pâle ; on sèche.

Les globules rouges sont teintés en bleu vert pâle, le parasite en bleu plus ou moins foncé, le noyau est incolore, le nucléole ou karyosome en gris pâle.

Nicolle recommande l'emploi de la thionine ou du bleu polychrome de Unna.

Marchoux se sert du phénate de thionine :

Traiter la thionine dans un tube à essai par une solution de soude. Rejeter le liquide coloré au bout de 20 minutes ; laver le résidu à l'eau distillée et le dissoudre ensuite dans de l'eau phéniquée à 2 °/₀.

Méthode de double coloration. — Procédé de Laveran [1]. — On emploie les réactifs suivants :

1° *Bleu de méthylène* à l'*oxyde d'argent* ou *bleu Borrel.* Dans une fiole de 150 cent. cubes, on met 1 gr. de nitrate d'argent et 40 à 50 cent. cubes d'eau distillée; quand les cristaux sont dissous, on remplit la fiole avec une solution de soude au 10me et on agite ; il se forme un précipité noir d'oxyde d'argent qu'il faut laver à l'eau distillée, au moins 3 fois par décantation, de manière à enlever l'azotate de soude et l'excès de soude. On verse alors sur l'oxyde d'argent une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène. Le bleu employé doit être le bleu médicinal de Höchst qui sera très légèrement alcalinisé au moyen de 2 à 3 gouttes d'une solution au 10me de soude.

2° *Solution aqueuse d'éosine* à 1 p. 100, éosine soluble dans l'eau de Höchst).

3° *Solution de tanin à 5 °/₀.*

[1] Laveran. *Soc. de biologie*, 9 juin 1900.

On met dans les fioles qui contiennent de l'éosine et du tanin de petits morceaux de camphre afin d'empêcher la formation des moisissures.

Pour colorer une préparation préalablement fixée par l'alcool absolu, on prépare, au moment de s'en servir, le mélange suivant :

Solution d'éosine à 1 p. 100..................	4 cc.
Eau distillée..................................	6 cc.
Bleu Borrel....................................	4 cc.

Les solutions d'éosine et de bleu sont filtrées séparément au moment où l'on fait le mélange, on agite, on verse le liquide sur la lame ou la lamelle placée au fond d'une boîte de Petri. Il suffit, en général, de colorer 5 à 10 minutes; on lave à grande eau ; si la coloration est trop intense, ou s'il y a un dépôt granuleux, on lave à l'alcool à 90° et non à l'alcool absolu trop énergique, ou bien à l'aide d'une solution très faible d'acide acétique à 0,5 0/0, avant de traiter par le tanin. On soumet alors à l'action de la solution de tanin 1 minute, on lave à l'eau, on sèche, on examine ; si la préparation est trop colorée, on traite par l'alcool absolu.

Les hématies doivent être colorées en rose, les noyaux des leucocytes en violet foncé, le protoplasma des hématozoaires en bleu pâle, le nucléole en violet ou en rouge violacé.

Procédé de Nocht [1]. — On prépare : 1° du bleu polychrome de Unna de chez Grubler, qu'on a neutralisé en ajoutant à 30 gr. de ce bleu 5 gouttes d'acide acétique 3 0/0 ;

2° Une solution saturée à chaud de bleu de méthylène de Höchst qu'on laisse reposer 8 jours ;

3° Une solution aqueuse d'éosine de Höchst à 1 0/0.

Le mélange se fait ainsi : A 10 cent. cubes d'eau distillée on ajoute 4 gouttes de la solution d'éosine, puis 6 gouttes de bleu polychrome et enfin 2 gouttes de bleu de méthylène. On colore pendant 2 heures.

Procédé de Goldhorn [2]. — Après avoir fixé la préparation par l'alcool méthylique absolu (15 secondes), on lave à l'eau et l'on colore pendant 7 ou 30 secondes avec une solution aqueuse d'éosine à 1 p. 100, puis on lave et on colore avec le bleu de méthylène de Unna alcalinisé par le carbonate de lithine et neutralisé par l'acide acétique.

Aspect du parasite. — Le parasite est susceptible de se présenter sous quatre aspects, décrits par Laveran : corps sphériques ; corps en croissant ; corps en rosace ; corps flagellés.

Corps sphériques. — Ces corps représentent, d'après Laveran,

[1] Nocht. *Centralbl. f. Bakt.*, 1899, f. 25, p. 764.
[2] Goldhorn, *New-York Path, Soc.*, février 1901,

la forme la plus commune des éléments parasitaires ; ils sont souvent animés de mouvements amiboïdes, d'où le nom de corps amiboïdes qui leur a été donné. Ils sont constitués par une substance hyaline incolore, très transparente à l'état frais, fixant légèrement les couleurs basiques après fixation et coloration ; les plus petits n'ont guère plus de 1 μ de diamètre, les plus gros ne dépassent pas 10 μ ; les petits éléments ne contiennent pas de pigment ; à mesure que l'élément grossit, le pigment apparaît, puis les grains augmentent de nombre et forment dans les gros parasites une couronne assez régulière ; ils sont souvent animés de mouvements très vifs coïncidant avec les mouvements amiboïdes du protoplasma.

Pour Laveran, ces parasites sont extra-globulaires, libres dans le sérum, ou bien accolés à la surface des hématies ; pour Metchnikoff, ils pénètrent dans l'intérieur du globule rouge et sont endoglobulaires. Les hématies portent tantôt un, tantôt plusieurs corps amiboïdes ; dans certains cas, ceux-ci peuvent être au nombre de 6 et se disposer en couronne, simulant ainsi un corps en rosace.

Chaque corps sphérique contient un noyau, mais celui-ci ne se voit qu'après coloration par les réactifs appropriés et apparaît alors, non comme un noyau leucocytaire, mais comme une sorte de vacuole excentrique incolore ; dans ce noyau, situé aussi excentriquement, est le nucléole ou centrosome, riche en chromatine, fortement coloré par les couleurs basiques d'aniline.

Corps en rosace. — Les corps en rosace ou segmentés représentent un des modes de reproduction du parasite ; dans un premier stade, on voit les bords du corps sphérique présenter de légères incisures, qui vont s'accentuer dans les stades suivants ; les grains de pigment se réunissent au centre de l'élément, en un seul amas ; bientôt les incisures deviennent plus profondes, la segmentation s'achève, le corps sphérique est divisé d'une façon régulière en une série de segments, dont chacun a l'aspect et la structure exacte d'un petit corps sphérique. Le nombre des segments varie, comme nous le verrons plus tard, avec le type de la fièvre.

Corps en croissant. — Ce sont des éléments cylindriques, légèrement incurvés à leur extrémité, d'aspect falciforme, qui rappellent

certain stade de l'évolution des coccidies ; ils mesurent 8 à 9 μ de longueur sur 2 à 3 μ de large à leur partie moyenne. Le pigment est, en général, situé au centre de l'élément, disposé en couronne autour du noyau. Dans certains cas, on observe une ligne très fine qui réunit les deux extrémités du croissant ; on la considère comme un reste de l'hématie dans laquelle s'est développé le parasite. On observe entre le corps sphérique et le corps en croissant tous les intermédiaires.

Corps flagellés. — On ne les rencontre que dans le sang de l'homme issu depuis quelque temps des vaisseaux. Les flagella se présentent sous l'aspect de longs filaments extrêmement fins et transparents, terminés par une extrémité piriforme, animés de mouvements très rapides ; ils semblent émaner du corps sphérique à la manière de pseudopodes ; il sont en nombre variable de 1 à 4, tantôt groupés en un même point, tantôt disposés symétriquement.

Les mouvements de chaque flagellum sont indépendants. Ces mouvements sont comparables, d'après Laveran, à ceux d'anguillules qui, fixées par leur extrémité caudale, tenteraient de se dégager ; les flagella peuvent imprimer au corps sphérique des mouvements oscillatoires sur place, quelquefois même un véritable mouvement de translation.

Les flagella peuvent se détacher des corps sphériques et vivre d'une vie indépendante ; ils sont alors capables de circuler entre les hématies.

Structure du parasite. — Quels que soient la forme et le stade d'évolution du parasite, on distingue, sur les préparations bien colorées (par la méthode de Laveran, par exemple), 3 parties : 1° le *protoplasma* ou *cytoplasma* périphérique coloré en bleu pâle. Le cytoplasma renferme les grains de mélanine ; il se déforme constamment par suite de ses mouvements amiboïdes ; il s'accroît aux dépens de l'hémoglobine et arrive à son maximum de développement, en remplissant tout l'intérieur du globule, en 48 heures dans la fièvre tierce, en 72 heures dans la fièvre quarte ; 2° le *noyau* arrondi qui est incolore et plus ou moins excentrique ; 3° dans ce

noyau est le *nucléole* ou *karyosome* coloré en rouge vif ou en rouge violacé, tantôt arrondi sous la forme d'un petit globule, tantôt sous la forme d'une masse diffuse irrégulière. Il est entièrement formé de chromatine, et joue le rôle principal dans la multiplication et la reproduction du parasite.

Unité ou pluralité des hématozoaires. — Si l'on s'entend d'une façon unanime aujourd'hui pour admettre la découverte de Laveran, on discute encore la question de l'unité ou de la pluralité des espèces d'hématozoaires qui déterminent le paludisme.

Pour Laveran, l'unité du paludisme au point de vue clinique et anatomo-pathologique paraît évidente : on retrouve l'hématozoaire sous ses différentes formes dans tous les pays palustres ; les corps en croissant à côté des corps amiboïdes chez le même sujet ; les fièvres palustres changent souvent de type chez un même individu ; l'inoculation du sang d'un individu présentant un certain type de fièvre à un individu sain peut donner lieu à une fièvre d'un type tout différent ; pour les corps en croissant en particulier, on ne saurait dire qu'ils appartiennent à tel ou tel type de fièvre, mais seulement qu'ils se rencontrent fréquemment chez les cachectiques et, par suite, plus fréquemment dans les fièvres graves d'automne que dans les fièvres de première invasion.

Ziemann au Cameroun, Ewing à Cuba, ont vu les formes du parasite de la fièvre estivo-automnale coïncider avec les formes de la fièvre tierce et de la fièvre quarte.

Marchoux [1] a étudié un très grand nombre de cas de paludisme au Sénégal et a montré que les dimensions de l'hématozoaire varient suivant les saisons et suivant la durée de l'infection.

Pour cet auteur, s'il est certain qu'il y a des différences dans l'aspect que présente le parasite au cours des divers types de fièvre, ces différences tiennent, non à la pluralité des espèces en cause, mais aux conditions différentes dans lesquelles se fait la lutte entre le parasite envahisseur et l'organisme qui se défend.

Si le parasite est plus volumineux et détermine surtout la fièvre

[1] Marchoux, *Ann. Inst. Pasteur*, août 1879, p. 640.

tierce dans la saison sèche et salubre, tandis qu'il est petit et détermine la fièvre quotidienne ou irrégulière dans la saison des pluies, cela tient à la différence de terrain qu'offrent les malades au parasite pendant les deux saisons : résistants et vigoureux pendant la saison sèche, affaiblis pendant la saison des pluies. L'accoutumance pourrait aussi jouer un rôle ; le parasite ayant une évolution plus active, se multipliant plus vite, dans les formes de première invasion, qui coïncident avec la saison des pluies, que dans celles de la période sèche.

Metchnikoff insiste aussi sur ce fait que l'aspect divers des parasites tient à la différence des conditions du milieu ambiant : si le parasite se reproduit avec rapidité, la segmentation s'accomplit avant que le parasite ait atteint le stade adulte ; si, au contraire, la reproduction est moins active, le parasite a le temps d'arriver à maturité, de se charger de pigment et sous cette forme de se segmenter.

Par contre, les auteurs étrangers admettent, en général, la pluralité des espèces d'hématozoaires. Avec Golgi [1], Grassi et Feletti [2], Koch [3], Ross [4], Manson [5], etc., on distingue deux genres d'hématozoaires : 1° le genre *Plasmodium* avec deux espèces, le *plasmodium vivax* donnant lieu à la fièvre tierce, le *plasmodium malariæ* donnant lieu à la fièvre quarte ; 2° le *genre Laverania*, qui est l'agent de la fièvre estivo-automnale ou irrégulière. Marchiafava et Bignami vont même plus loin et distinguent deux variétés parmi les parasites des fièvres estivo-automnales, une qui évolue en 24 heures, une autre en 48 heures. Nous allons résumer rapidement les caractères de ces diverses variétés :

1° *Parasite de la fièvre tierce (Plasmodium vivax).* — La fièvre tierce est le type fébrile le plus répandu ; elle est caractérisée par ce fait que le parasite atteint son complet développement en 48 heures, et que, par suite, le nouveau paroxysme a lieu tous les 3 jours.

Le parasite se présente sous l'aspect d'un corps hyalin incolore ou

[1] Golgi. *Arch. per le sc. med.*, vol. X, 1896. — *Congrès de Padoue*, 1889.
[2] Grassi et Feletti. *Accad. di scienze naturali in Catania*, t. V., série 4, 1892.
[3] Koch. *Zeit. f. Hygiene*, XXXII, p. 1, 1899.
[4] Ross. *Ann. Inst. Pasteur*, p. 136-144, 1899.
[5] Manson. *Tropical diseases*, London, 1900, 2e édit.

d'aspect perlé ; il en existe un par hématie, rarement deux ; il est doué de mouvements amiboïdes très actifs et pousse de longs pseudopodes ; comme ses contours sont peu distincts, que les changements de forme sont très fréquents, le parasite est difficile à voir. C'est la forme parasitaire la plus volumineuse et les éléments atteignent et même dépassent le volume des hématies.

Les corps sphériques se développent dans l'intérieur des hématies

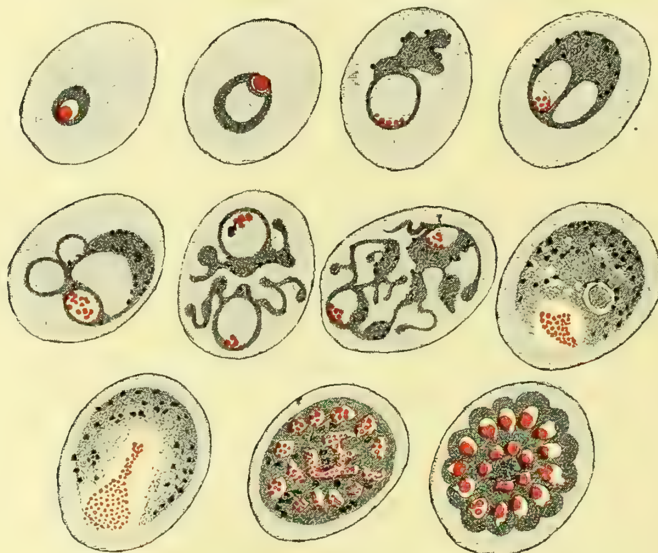


Fig. 20. — Evolution du parasite de la fièvre tierce (d'après Ewing).

1. Forme jeune du parasite avec les grains de chromatine, la zone laiteuse et le corps sphéroïde ; — 2. Forme annulaire typique ; — 3. Division de la chromatine, développement du corps et apparition de pigment ; — 4. Double anneau dans un seul parasite ; — 5 Parasite en turban ; anneaux secondaires ; position excentrique de la chromatine ; — 6. Double infection d'une hématie ; — 7. Figures amiboïdes complexes dans des hématies doublement infectées ; — 8. Forme achevée avec un gros noyau excentrique ; — 9. Déplacement des grains de chromatine et de la substance laiteuse dans le corps du parasite ; — 10. Répartition des grains de chromatine en groupe dans les corps segmentés ; - 11. Forme en rosace.

et donnent lieu, vers la 34[me] heure, à la formation de fins granules de pigment brun, denses, distribués plus ou moins à la périphérie, quelquefois même à l'extrémité des pseudopodes. Ces grains sont très mobiles dans la forme adulte.

Le parasite arrive plus vite à maturation dans les organes profonds que dans le sang du doigt.

La segmentation est précédée, d'après Billet, d'un stade qu'il appelle *grégarineux ;* le parasite est complètement replié sur lui-même avec deux extrémités bien distinctes, l'une arrondie, ovalaire,

qui contient le noyau et le karyosome, l'autre irrégulière, amiboïde, avec prolongements pseudopodiques, qui forme la presque totalité du cytoplasma.

La segmentation aboutit à la formation de seize segments disposés en deux cercles concentriques, autour d'un ou plusieurs blocs de pigments centraux.

Il ne se forme pas de corps en croissant. Dans le sang recueilli hors des vaisseaux, on voit de grosses masses pigmentées, sphériques, larges de 10 à 12 μ, d'où se détachent de gros flagella.

Les hématies sont gonflées et très pâles.

2° *Parasite de la fièvre quarte (Plasmodium malariæ).* — La fièvre quarte est relativement rare, sauf dans certains districts

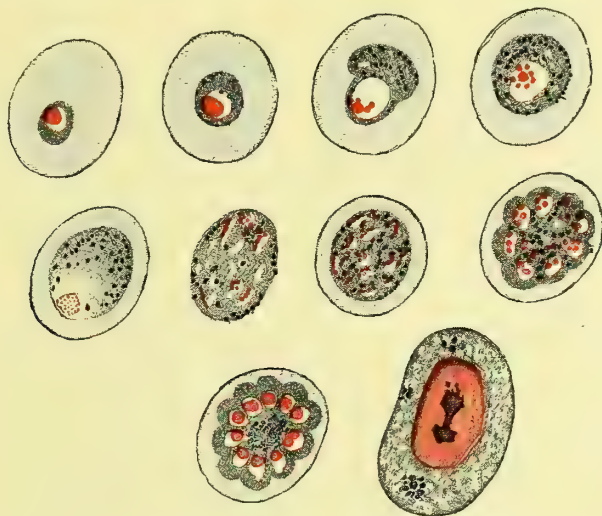


Fig. 21. — Evolution du parasite de la fièvre quarte (d'après Ewing).

1. Forme jeune non pigmentée dans une hématie ; — 2. Petit anneau avec grosse masse de chromatine et pigment ; — 3. Forme en turban avec division de la chromatine ; — 4. Anneau avec grains de chromatine au centre ; — 5, Parasite adulte avec chromatine excentrique, corps hyalin et pigment ; — 6. Corps réticulé extra-cellulaire ; — 7-8. Formes en train de se pigmenter ; — 9. Forme en rosace ; — 10. Leucocyte mononucléaire pigmenté.

limités, par exemple en Sicile, d'après Da Costa. A Bône, Maillot[1], sur 2338 cas, ne l'a constatée que 26 fois. Billet[2] en a observé récemment plusieurs cas en Algérie.

[1] MAILLOT. *Traité des fièvres intermittentes.*

[2] BILLET. Contribution à l'étude du paludisme et de son hématozoaire. *Ann. de l'Institut Pasteur*, mars 1902 ; et *Le Caducée*, 19 juillet 1902.

Le parasite de la fièvre quarte termine son évolution très régulièrement en 62 heures, d'où le paroxysme tous les 4 jours.

Le parasite ressemble beaucoup à celui de la tierce dans son stade amiboïde ; il est cependant plus grêle que le plasmodium vivax ; ses contours sont plus distincts, ses mouvements amiboïdes plus lents, il pousse peu de pseudopodes ; au stade amiboïde, d'après Da Costa, les différences ne sont pas suffisantes pour pouvoir servir à un diagnostic clinique. Ces différences s'accentuent au stade de maturation ; le parasite a un contour plus nettement accentué ; il est plus petit (5 μ environ de diamètre) ; ses granules plus gros que dans la tierce, de couleur brune, sont disposés irrégulièrement.

La segmentation aboutit à la formation de 6 à 12 segments disposés sur une seule ligne, donnant l'aspect d'une rosace régulière, autour du centre où s'est accumulé le pigment en une *masse centrale*, *unique*, *compacte*.

Il ne se forme pas de corps en croissant.

Dans le sang examiné hors des vaisseaux, les flagella sont plus grêles que dans les autres formes.

Les hématies apparaissent rouge sombre et souvent contractées.

3° *Parasite de la fièvre estivo-automnale (Laverania malariæ)* — L'évolution du parasite est plus ou moins rapide, selon les cas, d'où l'aspect irrégulier du type fébrile, la segmentation se produisant au bout de 24 heures, 36 heures, 48 heures, même davantage ; enfin, d'après Golgi, il est fréquent de rencontrer dans le sang des parasites à tous les stades de développement.

Le parasite apparaît tout d'abord accolé à la surface du globule, sous forme d'un petit corps hyalin *plus grêle* que dans les formes précédentes ; ses contours sont très accusés et très distincts ; il est plus réfringent. Les mouvements amiboïdes qu'il présente sont très actifs au début, et le parasite change très rapidement de forme, apparaissant comme un disque ou comme un anneau sur les préparations. Il donne lieu à une faible formation de pigment ; les grains, de couleur brun foncé, sont excessivement fins, disposés régulièrement à la périphérie, mobiles ou immobiles.

A maturité, le parasite apparaît très petit (de 1 μ 5 à 7 μ). Billet

signale des cas ou plusieurs parasites assemblés dans le corps de l'hématie lui donnent un aspect de fausse rosace.

La segmentation aboutit à la formation de 18 à 20 segments, ou plus, disposés irrégulièrement autour d'une masse unique compacte de pigment central.

D'après Da Costa, ces formes de segmentation n'apparaissent que dans les viscères, dans la rate et ne se voient pas dans les vaisseaux périphériques.

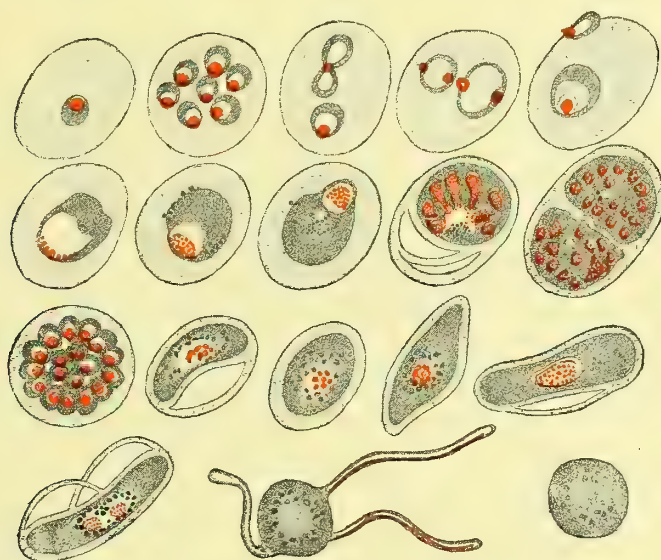


Fig. 22. — Evolution du parasite de la fièvre estivo-automnale (d'après Ewing).

1. Forme jeune; — 2. Infection d'une hématie par 7 jeunes parasites; — 3. Triple infection; — 4. Double infection; — 5. Double infection; petit anneau adhérent à l'hématie; — 6. Division de la chromatine; — 7. Formes plus âgées avec chromatine divisée et grains de pigment; — 8. Forme adulte avec chromatine finement divisée et concentration du pigment; — 9. Segmentation; pigment aggloméré, excentrique; — 10. Double infection avec corps segmentés; — 11. Rosace estivo-automnale; — 12. Forme en croissant jeune; — 13. Forme ovoïde jeune; — 14-15-16. Corps en croissant; — 17. Corps flagellé; — 18. Corps extracellulaire stérile.

Ce qui caractérise avant tout cette forme, c'est la présence *des corps en croissant*; ceux-ci qui n'apparaissent pas pendant les premiers jours de la maladie, persistent très longtemps dans la circulation périphérique, malgré l'administration de la quinine.

Il s'agirait, d'après Billet, de formations intra-globulaires dérivant des corps sphériques, sans segmentation préalable.

Le croissant jeune apparaît comme une masse allongée, présentant au centre le noyau et le nucléole, entourés d'un cercle de pigment;

plus tard il se forme une membrane kystique périphérique ; le pigment peut rester autour du noyau ou passer aux deux extrémités.

Les flagella sont de grosseur moyenne.

Les globules rouges sont déformés et crénelés.

Ainsi donc, dans la fièvre estivo-automnale, la caractéristique est la présence dans le sang de corps en croissant, forme qui, pour beaucoup d'auteurs, est particulière à ce genre d'infection et ne se voit jamais dans les fièvres tierce et quarte.

Marchiafava et Bignami [1] distinguent deux variétés de parasites de la fièvre estivo-automnale : le parasite de la fièvre quotidienne, le parasite de la fièvre maligne.

Golgi [2], Mannaberg [3], Manson [4] en admettent trois variétés, le parasite de la fièvre quotidienne maligne, pouvant se présenter sous deux aspects, selon qu'il forme ou non du pigment.

Nous avons vu que Laveran n'admet pas les théories pluralistes que nous venons de citer ; pour lui, les corps en croissant ne sont pas spéciaux aux fièvres irrégulières, mais peuvent se rencontrer dans les fièvres tierce et quarte. Les croissants s'observent, il est vrai, surtout chez les malades atteints d'accidents pernicieux, mais on ne peut dire qu'ils soient la cause de ces accidents pernicieux ; la présence de ces éléments n'est pas constante en effet dans les fièvres pernicieuses, et on les trouve chez des malades qui n'ont jamais eu d'accidents pernicieux.

Laveran pense qu'ils se rencontrent surtout chez les cachectiques ou chez les malades fortement anémiés.

Pour Billet, le paludisme constitue bien, comme l'admet Laveran, une seule entité morbide, se rapportant à une seule espèce parasite, mais le parasite parcourt dans son développement un double cycle évolutif, à chacun des stades duquel il peut se présenter sous des aspects différents.

Les accès paludéens s'observent dans deux saisons, l'estivo-automnale, l'hiverno-vernale. La première s'étend, en Algérie, de

[1] Marchiafava et Bignami. *Sur les fièvres malariques estivo-automnales.* Rome, 1892.
[2] Golgi. *Gaz. méd. de Paris*, 1893.
[3] Mannaberg. *Onzième Congrès de médecine interne.* Leipzig, 1892.
[4] Manson. *Loc. citato.*

juillet à fin novembre et concorde avec l'éclosion des larves et l'apparition des moustiques du genre anophèles ; c'est à ce moment que se produisent les premières atteintes du paludisme chez les nouveaux arrivés dans la colonie et les rechutes chez les anciens impaludés. Billet propose de donner à ces premières manifestations du paludisme, le nom de *paludisme primaire*. A cette phase, on trouve dans le sang une petite forme amiboïde, endoglobulaire et des corps en croissant. Ces corps en croissant abondent dans le sang des impaludés jusqu'en octobre, disparaissent peu à peu et ne se retrouvent plus après janvier ; dès lors, ils ne réapparaissent plus dans le cours de l'infection paludéenne de l'individu, quel que soit le nombre des rechutes subséquentes.

La deuxième saison, hiverno-vernale, s'étend de décembre à juin ; c'est la saison des rechutes, celle du *paludisme secondaire*, selon l'expression de Billet ; elle est caractérisée par le type de la fièvre tierce ou quarte, et par la présence de formes amiboïdes, qui atteignent leur maturité ; dans le premier cas en 48 heures, dans le second, en 72 heures, pour donner naissance aux corps en rosace ou segmentés, à 8 mérozoïtes dans la quarte, à 16 mérozoïtes dans la tierce.

Evolution du parasite[1]. — Pour Laveran, l'évolution du parasite s'accomplit de la façon suivante : les corps amiboïdes se transforment en corps sphériques, qui à leur état adulte et parfait, sont susceptibles de donner naissance à des flagella ; les corps en rosace ou segmentés sont les modes de reproduction du parasite ; chaque segment nouvellement formé, mis en liberté, se transforme en un nouveau corps amiboïde.

Les corps en croissant ne doivent pas être considérés comme des formes de dégénérescence, mais comme des formes d'enkystement ; ils peuvent dériver de corps sphériques, ou bien se transformer en corps sphériques.

A côté de ce mode de reproduction asexuée du parasite par *schizogonie*, il y a place pour une reproduction sexuée ou *sporo-*

[1] Consulter le rapport de R. Blanchard. *Bull. de l'Ac. de Méd.*, 3 juillet 1900.

gonie ; celle-ci ne s'accomplit plus dans le sang de l'homme, mais comme l'ont montré les recherches de Grassi, de Ross, en dehors de l'organisme, dans l'intérieur du moustique.

Un certain nombre de corps sphériques et de corps en croissant vont prendre part à ce mode de reproduction ; ils ne se distinguent guère des autres corps sphériques que par la grande mobilité de leur pigment ; les uns vont acquérir la valeur d'éléments femelles,

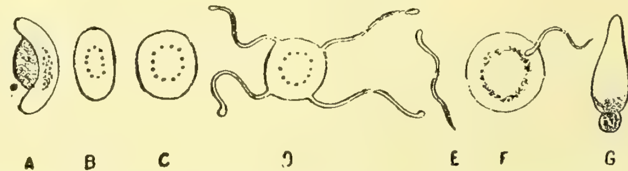


Fig. 23. — A, B, C. Transformation des corps en croissant en corps sphériques ; — D. Microgamétocyte émettant quatre microgamètes ; — E. Microgamète libre ; — F. Fécondation du microgamète ; — G. Zygote.

macrogamètes ; les autres ou *microgamétocytes* d'éléments mâles, grâce à la production, à leur périphérie, des flagella ou *microgamètes*. Le microgamète pénètre le macrogamète comme le spermatozoïde l'ovule ; il en résulte un corps allongé de 6 à 7 μ de longueur, le *zygote*, qui s'enkyste dans l'estomac du moustique et donne naissance à un grand nombre d'animalcules fusiformes

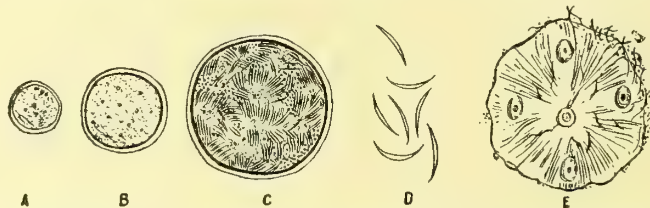


Fig. 24. — A, B. Transformation du zygote dans la paroi de l'estomac du moustique ; — C. Zygote mûr ; — D. Sporozoïtes ; — E. Sporozoïtes dans la glande salivaire du moustique.

ou *sporozoïtes*. Ces sporozoïtes, mis en liberté par la rupture du kyste, pénètrent dans les glandes salivaires de l'anopheles qui les inocule à l'homme ; ils se transforment alors en corps sphériques.

Les corps en croissant peuvent jouer le rôle de macrogamète ; Ewing, en ajoutant un peu d'eau distillée à un échantillon de sang frais de paludéen, sur platine chauffante, a pu constater la transformation immédiate des croissants en corps sphériques munis de flagella.

§ III. — Piroplasma bigeminum [1].

Bien que le *Piroplasma bigeminum* n'ait jamais été rencontré chez l'homme, nous rappellerons les caractères de cet agent parasitaire qui est la cause de la maladie connue sous les noms de : fièvre du Texas, hémoglobinurie du bœuf, tristeza, malaria bovine.

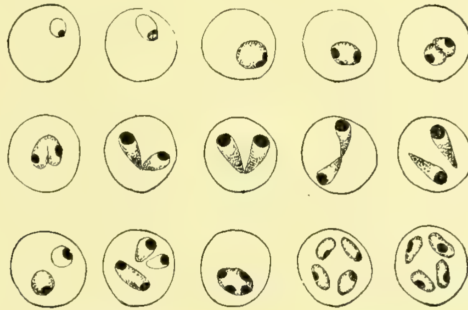


Fig. 25. — Globules rouges de bovidés, contenant le piroplasma bigeminum, à différents stades de son développement (Laveran et Nicolle).

L'aspect type est celui de deux corps piriformes réunis par leur extrémité effilée. Le globule rouge contient de 1 à 4 parasites ; ceux-ci sont toujours endoglobulaires dans le sang, quelquefois libres dans la rate ; M. Lequeux est arrivé à cultiver le piroplasma à 37°, dans du sérum de bœuf fortement hémoglobinique.

§ IV. — Trypanosome.

C'est encore par l'examen du sang qu'on peut dépister certaines affections dues au trypanosome ; Pordes et Dutton [2] ont récemment observé ce parasite chez un Européen atteint d'une fièvre rémittente ; depuis, 3 nouveaux cas ont été observés au Congo par Manson [3], Brumpt, Broden, chez des Européens présentant une fièvre intermittente non guérie par la quinine. Le trypanosome se trouve dans le sang d'une façon très irrégulière et au moment des

[1] Lignères. *Tristeza ou malaria bovine dans la République Argentine*. Buenos-Ayres, 1900.
[2] Dutton. *Journ. of trop. med.*, p. 363, 367, 1901.
[3] Manson et Daniels. *Brit. med. Journal*, 30 mai 1901.

poussées fébriles. Une autre variété de trypanosome serait enfin la cause de la maladie du sommeil (Castellani[1] et Bruce[2]). Bruce a trouvé 38 fois sur 38 le parasite dans le liquide céphalo-rachidien et 12 fois sur 13 dans le sang.

Le trypanosome est surtout connu comme l'agent de la dourine du cheval ou maladie du coït[3]. C'est, comme l'hématozoaire, un

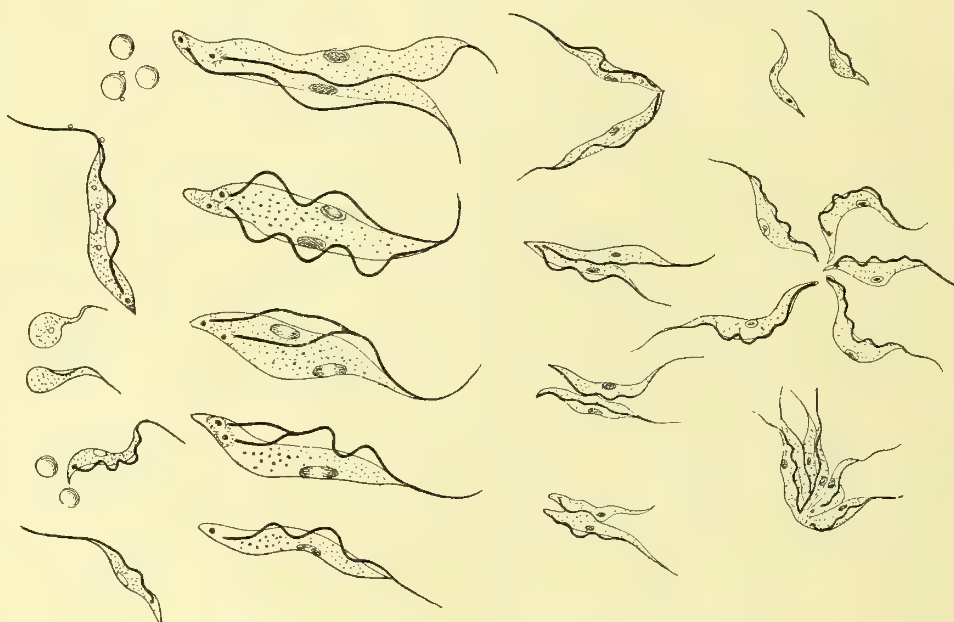


Fig. 26. — Trypanosome de la dourine (d'après Schneider).

parasite qui s'attaque aux globules rouges; on le retrouve comme lui dans le sang, souvent fixé par l'une de ses extrémités sur un globule rouge.

Il se présente sous la forme d'une anguillule de 25 à 30 μ de long, de 1 à 3 μ de large; le parasite paraît constitué par un fuseau protoplasmique, que limite sur l'un des côtés une membrane ondulante, offrant de nombreuses plicatures. Une des moitiés du corps dessine une sorte de bec, contenant une sphérule brillante (centrosome),

[1] Castellani. *Journ. of trop. med.*, VI, p. 93-95, 1903.

[2] Bruce. *Brit. med. Journ.*, p. 1218, 23 mai 1903.

[3] Un trypanosome assez voisin de celui de la dourine est l'agent du Nagana ou maladie de la mouche tsé-tsé, qui sévit chez le cheval, le mulet, le bœuf, le chien, le chat et est convoyée par la mouche tsé-tsé.

l'autre moitié s'effile en un long flagellum, et montre un corpuscule ovale (noyau) plus volumineux que la sphérule.

Il se colore bien par le bleu de méthylène ou la thionine phéniquée.

§ V. — Filariose[1].

C'est par l'examen du sang, en particulier par l'examen à l'état frais, qu'on peut, dans les cas de filariose, dépister l'agent parasitaire, la filaire du sang.

La filariose, affection très répandue dans les régions tropicales et sous tropicales, tient à la présence dans le corps de l'homme des formes adultes et embryonnaires de la filaire du sang.

Sous cette appellation, avec Patrick Manson, il faut distinguer aujourd'hui six espèces distinctes de filaria : nocturna, diurna, perstans, Demarquay, Magalhâesi, Ozzardi.

Seul le rôle de la filaire nocturne ou filaria Bancrofti, est aujourd'hui bien nettement établi et mérite d'étre étudié en détail.

Technique. — Elle comporte surtout l'examen microscopique avec un objectif à sec, de faible grossissement, d'une goutte de sang frais, prélevé au niveau du doigt, vers minuit ; pour qu'on ait les plus grandes chances de rencontrer le parasite, il faut que le sujet soit déjà dans l'obscurité et endormi depuis deux heures environ. L'examen doit porter surtout sur les points de la préparation où se produit une agitation insolite de globules rouges, révélatrice de la présence du parasite doué de mouvement. On peut aussi accessoirement utiliser des préparations de sang fixé et coloré ; la fixation se fait au moyen du mélange d'alcool absolu et d'éther ; la coloration, par la thionine ou le bleu de méthylène.

Description du parasite. — Le parasite apparaît sur les préparations de sang frais comme un ver, long, mince, grêle, extrêmement mobile. Il mesure 250 à 300 μ de longueur et 7 à 11 μ de largeur ; de couleur gris perle, tirant un peu sur le jaunâtre, sous certaines incidences. De prime abord, le parasite donne l'impression d'un tube mince, transparent, à travers lequel circule avec rapidité un courant de liquide.

[1] Consulter : R. Blanchard. *Traité de pathol. génér.*, t. II, Masson, édit.; et les *Traités d'hématologie* d'Ewing et de Da Costa.

L'extrémité céphalique est arrondie ; le corps, d'abord cylindrique, va régulièrement en s'amincissant à partir du dernier sixième de la longueur et se termine par une extrémité finement pointue.

Le ver se compose d'un corps central enveloppé d'une gaîne distincte, hyaline, sans structure ; cette gaîne qui est beaucoup trop large pour le corps, semble mal ajustée, elle donne selon l'expression de Da Costa, l'impression du pouce d'un gant d'adulte sur le petit doigt d'un enfant. Sur les préparations laissées à froid on peut assister au dépouillement de cette gaîne.

Un examen attentif avec un plus fort grossissement permet, en général, d'observer au niveau de l'extrémité céphalique, 35 à 40 fois

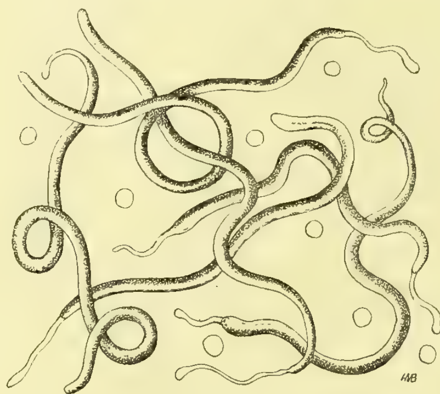


Fig. 27. — Embryons de filaire dans le sang.

par minute, des mouvements alternatifs assez réguliers, de projection et de rétraction, dûs, comme on l'observe quand les mouvements du ver se ralentissent, à ce qu'une sorte de prépuce délicat, formant collerette à ses lèvres, couvre et découvre alternativement l'extrémité céphalique. On peut aussi noter, dans certaines circonstances, lorsque la tête est découverte, la présence d'un rostre filamenteux, qui est animé de mouvements soudains, de projection et de rétraction.

L'observation du corps de l'animal montre, d'autre part, deux taches, une située derrière la tête, triangulaire, légèrement lumineuse, qui, par suite de sa forme, a été désignée sous le nom de pièce en forme de V ; cette tache a été regardée par Manson comme un organe générateur rudimentaire ; l'autre, qui a quelque ressem-

blance avec la précédente, mais qui est plus petite, et est sise en un point placé juste au-dessus de la queue du parasite, pourrait être, d'après le même auteur, un anus rudimentaire.

La plus grande partie du corps semble être d'une structure homogène, sur les préparations fraîchement préparées du moins, car après plusieurs heures, on voit apparaître, d'abord au centre, puis s'étendant à la périphérie, un pointillé dû à des granulations grossières. Les parties latérales du corps semblent sillonnées de fines striations, disposées perpendiculairement à la direction du grand axe du corps, ressemblant au cordon d'une pièce de monnaie. On observe enfin, au niveau du tiers central du ver, une masse de matière granuleuse, disposée parallèlement au grand axe.

Dans le sang, la filaire n'est jamais au repos ; elle présente sans cesse des mouvements rapides et violents qui en rendent l'examen très délicat ; elle apparaît tantôt rigide, tantôt disposée en spirale, en nœud, etc. Si compliqués que soient ces mouvements, le ver semble ne jamais se renverser complètement. Malgré ses mouvements incessants, les contorsions brusques du corps, les coups de queue, l'animal ne semble pas progresser d'une manière bien effective. Da Costa l'a vu cependant avancer de quelques μ et même traverser le champ du microscope.

Rôle de la filaire. — Les embryons de la filaire nocturne se trouvent dans le sang de la circulation périphérique beaucoup plus abondamment pendant la nuit ; depuis la fin de l'après-midi, jusqu'à minuit environ, ils envahissent la circulation périphérique en augmentant progressivement de nombre, avec quelques fluctuations en plus ou en moins ; il atteignent le maximum vers minuit pour diminuer ensuite graduellement jusqu'à huit heures du matin ; à cette heure, ils ont complètement disparu de la circulation périphérique et sont rentrés dans les vaisseaux profonds où ils resteront jusqu'à la fin du jour.

Lothrop et Pratt, cités par da Costa, ont pu trouver à minuit 2,100 embryons par millimètre cube de sang.

La périodicité de l'envahissement de la circulation périphérique est complètement renversée, si l'individu change ses heures d'activité

ou de sommeil et fait du jour la nuit ; les vers apparaissent alors dans la circulation périphérique pendant le jour et regagnent la profondeur de la circulation pendant la nuit.

Rappelons sommairement le rôle joué par les moustiques dans la transmission de la filaire. Le moustique qui a piqué un individu atteint de filaire, est susceptible d'héberger la filaire dans son estomac ; l'embryon, dans cet organe, se débarrasse de sa gaîne et parvient dans les muscles thoraciques du moustique où il subit une série de transformations. On a cru longtemps que la transmission du moustique à l'homme se faisait par l'intermédiaire de l'eau ; on supposait que le moustique gorgé de parasites cherchait une eau stagnante à la surface de laquelle il déposait ses œufs et mourait ; les larves de filaire s'échappaient alors du cadavre et se répandaient dans l'eau ; en ingurgitant cette eau, l'homme absorbait la filaire qui pénétrait dans le tube digestif et dans le système lymphatique.

Les recherches de Bancroft, de P. Manson et G. C. Low [1] ont montré récemment qu'il y avait similitude absolue entre le mode de transmission à l'homme de la filaria et du plasmodium malariæ, par l'intermédiaire du moustique ; le moustique, dans les deux cas, transmettant à l'homme directement par piqûre le parasite puisé chez un individu déjà atteint de filariose ou de paludisme. A la suite de cette piqûre, les filaires déversées sous la peau accomplissent leur dernière métamorphose, arrivent à la maturité sexuelle, s'accouplent et engendrent les innombrables embryons qui, déversés dans les vaisseaux lymphatiques, sont entraînés ensuite dans la circulation sanguine.

Dans les vaisseaux lymphatiques, le ver est à l'état adulte ; les deux sexes sont généralement trouvés ensemble ; le mâle est incolore, incurvé, mais non contourné en tire-bouchon à l'extrémité postérieure. La fente cloacale est fermée par deux lèvres un peu saillantes, l'une antérieure, l'autre postérieure, elle se trouve à 138 μ de l'extrémité caudale. On distingue au moins 3 paires de papilles postanales et peut-être des papilles préanales ; on voit aussi 2 spicules, de taille inégale,

[1] In R. BLANCHARD, *Arch. de parasitologie*, t. II, p. 280.

longs de 200 à 600 μ suivant leur courbe ; ils présentent une portion basilaire chitineuse longue de 120 à 170 μ et une portion terminale.

La femelle est un peu plus grosse que le mâle, de couleur brunâtre, l'extrémité antérieure est dépourvue de papille, la bouche est circulaire ; un léger étranglement s'observe à l'union de l'œsophage et de l'intestin ; la plus grande partie du corps est occupée par deux tubes utérins bourrés de myriades d'embryons à tous les états de leur développement. La femelle est d'ordinaire vivipare.

La filaria Bancrofti est la cause de l'éléphantiasis des Arabes, des tumeurs lymphatiques du scrotum, des abcès et varices lymphatiques des membres, de la chylurie endémique, de l'ascite chyleuse, de l'hydrocèle chyleuse.

D'après Manson, la forme de la maladie dépend de la situation occupée par la filaire dans les vaisseaux lymphatiques. Si l'obstruction est partielle, il n'en résulte que des varices lymphatiques (lymphoscrotum, engorgements ganglionnaires) ; grâce aux anastomoses, les filaires sont susceptibles de passer dans le sang et de là dans le cœur et de produire la chylurie. Si l'obstruction est complète, il ne passe pas de filaire dans le sang, on observe alors soit des ruptures de varices lymphatiques et de la lymphorragie ; soit de l'éléphantiasis, de l'hématochylurie, de l'ascite, de l'hydrocèle chileuses.

Variétés de filaire. — On peut aussi trouver dans le sang d'autres variétés de filaire.

Filaria diurna, Filaria Loa (Guyot, R. Blanchard). — Celle-ci ne se distingue de la filaire nocturne que par ce fait que les embryons n'existent dans le sang que pendant le jour et à l'état de veille. La forme adulte de cette variété serait la filaria Loa, qui se loge d'ordinaire entre la conjonctive et le globe oculaire et quelquefois sous la peau. Le moustique n'est plus ici l'agent intermédiaire, ce rôle serait dévolu à deux espèces de diptère.

Filaria perstans. — Cette variété est beaucoup plus petite que les autres, n'a pas de gaine, son extrémité postérieure est obtuse et non effilée, elle possède enfin un petit rostre rétractile, elle est

douée de mouvements très actifs ; elle est susceptible de vivre dans le sang plusieurs mois et même quelques années. On ne sait rien des migrations de cette variété de filaire.

La filaria perstans a été incriminée, mais à tort, comme étant la cause de la léthargie des nègres ou maladie du sommeil. Cet état pathologique endémique sur la côte occidentale d'Afrique semble être dû à une variété de trypanosome.

Filaria Demarquay. — Manson désigne sous ce nom une variété de filaire qui est pourvue d'une gaine comme la filaria nocturna, mais qui existe à l'état permanent dans le sang comme la perstans.

P. S. de Magalhâes a étudié enfin une autre variété de filaire, trouvée dans un cas à l'autopsie dans un caillot du ventricule gauche.

§ VI. — **Bacille d'Eberth.**

Dans une première période, les recherches entreprises pour déceler le bacille d'Eberth par la culture du sang sont toutes négatives : C'est ainsi qu'ont échoué E. Frænkel et Simmonds, Seitz, Lucatello, Gaffky, etc. Plus tard, Vaillard et Vincent, Dobbin, de Grandmaison et Cartier, Déléarde, Barjon et Lesieur obtiennent des résultats positifs, mais exceptionnels. Le nombre des cas positifs augmente dans de fortes proportions avec les travaux de Schottmüller, Castellani, Auerbach et Unger, qui trouvent 70 à 80 fois sur 100 le bacille d'Eberth dans le sang des typhiques. Neufeld et Castellani insistent sur la nécessité d'ensemencer de grandes quantités de bouillon [1].

Communiquant les résultats de deux séries de recherches, portant sur 37 cas, J. Courmont d'abord, puis J. Courmont et Ch. Lesieur [2], formulent la conclusion suivante : chez 33 malades, dont le sang a été ensemencé pour la première fois dans les vingt premiers jours de la maladie, la culture a toujours donné du bacille d'Eberth ; chez les 4 malades examinés au vingtième jour ou plus tard, la culture a été négative.

[1] Cités par J. Courmont. *Soc. méd. des hôp.*, 27 déc. 1901.
[2] J. Courmont et Lesieur, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 déc. 1903.

Avec la même technique, Widal[1] (avec Lutier, Lemierre et Gadaud), met en évidence la présence du bacille dans le sang 17 fois sur 20 cas de fièvre typhoïde à forme moyenne ou grave. Par contre, dans 5 formes légères, à séro-diagnostic positif, le bacille ne put être isolé du sang.

En employant une technique un peu différente, que nous avons indiquée, Busquet obtient des résultats positifs dans tous les cas qu'il étudie (83 fois sur 83 cas).

De même, Sacquépée et Perquis[2] trouvent le bacille dans le sang 32 fois sur 34 ; les deux essais négatifs concernent des malades chez lesquels la prise de sang avait été faite le 20e et le 22e jour de la maladie. Le sang est prélevé dans la veine, défibriné immédiatement, réparti ensuite à raison de XV à XXV gouttes par ballon de 100 gr.

L'ensemencement dans le bouillon d'une grande quantité de sang a encore montré, au cours de la fièvre typhoïde, la fréquence relativement assez considérable des infections mixtes. Contrairement à J. Courmont, qui dit n'avoir jamais trouvé le bacille d'Eberth associé à d'autres microbes, streptocoques ou autres, Widal dans 5 cas, a trouvé des staphylocoques, concurremment avec le bacille d'Eberth; dans 2 cas négatifs au point de vue du bacille d'Eberth, il a trouvé également du staphylocoque; dans 1 cas, un bacille immobile, ne faisant pas fermenter le lactose; dans un autre, enfin, un streptocoque et un colibacille. Busquet a pu de même trouver les associations suivantes : 3 fois le pneumocoque et le bacille d'Eberth (pneumotyphoïde) ; 1 fois le streptocoque et le bacille d'Eberth (fièvre typhoïde à forme bilieuse) ; 3 fois le streptocoque et le bacille d'Eberth (fièvres typhoïdes graves) ; 3 fois le staphylocoque pyogène et le bacille d'Eberth) ; 1 fois un diplocoque indéterminé et le bacille d'Eberth.

§ VII. — **Vibrion septique.**

Le vibrion septique, étudié par Pasteur dans le sang des animaux de laboratoire ayant succombé à la septicémie expérimentale, n'a

[1] Widal. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 déc. 1903.
[2] Sacquepée et Perquis. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 juin 1903.

été rencontré chez l'homme dans le sang qu'après la mort. Comme il appartient au groupe des microbes saprophytiques capables d'envahir l'organisme pendant la période agonique, sa constatation n'implique pas nécessairement qu'il ait été l'agent de la maladie.

Rappelons cependant que Thiroloix a trouvé plusieurs fois dans le sang des rhumatisants un microbe très voisin du vibrion septique, microbe que Achalme a observé pour la première fois dans le myocarde et les valvules de malades ayant succombé au cours d'une attaque de rhumatisme articulaire aigu.

§ VIII. — **Streptocoque.**

Les divers bactériologistes qui ont recherché la présence du streptocoque dans le sang ont obtenu des résultats contradictoires; pour la plupart, la constatation du streptocoque est exceptionnelle et ne se voit que dans les formes sévères de l'infection.

Dans la septicémie puerpérale, dit Widal, le streptocoque se retrouve assez rarement dans le sang puisé dans la veine et ensemencé abondamment; il passe bien dans la circulation sanguine pour aller coloniser dans un viscère ou une séreuse, mais il n'y séjourne pas suffisamment pour qu'on puisse à tout coup le retrouver dans le sang périphérique; il faut tomber quand on fait l'ensemencement au moment exact de la décharge bactérienne. De même, Ettlinger[1] n'a eu de résultat positif qu'une fois sur 5 dans la fièvre puerpérale.

Dans l'érysipèle, le microbe est en général absent du sang et ne passe, d'après Achalme et Widal, que dans les cas mortels et encore, ajoutent ces auteurs, peut-être seulement lors de la période agonique.

Straus, de même, dans la fièvre hectique des phtisiques, n'a pu réussir à cultiver le streptocoque. Même en ensemençant plusieurs centimètres cubes de sang, Pétrusky n'a eu de résultat positif qu'une fois sur huit.

Rappelons, par contre, que Orth, Pasteur, Doléris ont obtenu plusieurs fois des résultats positifs par l'examen direct du sang et par la culture dans des cas d'infection puerpérale. Il en est ainsi

[1] Ettlinger. Thèse Paris, 1893.

dans certaines septicémies pneumococcique et streptococcique, accompagnées de purpura (Hutinel et Claisse; Hanot et Luzet).

Dans les septicémies d'origine chirurgicale ou même simplement secondaires à une angine, le passage du streptocoque n'est pas rare, comme le prouvent les observations de Marie Raskyn, de Sallard, de Bergé. Revenant sur cette question, tout récemment Bluysen[1] a pu réunir 8 observations probantes de streptococcémie et soutenir que le passage dans le sang était moins rare qu'on ne l'avait pensé.

§ IX. — **Peste.**

Le bacille de la peste manque d'ordinaire dans le sang, dans la forme bubonique, ou ne se voit que dans des cas exceptionnellement graves. Au contraire, sa présence est fréquente dans les formes septicémique et pneumonique. L'examen direct, et surtout la culture en bouillon ou sur gélose, permettent d'en démontrer la présence.

§ X. — **Bacille de Koch.**

La présence de bacilles de Koch a été plusieurs fois signalée dans le sang pendant la vie au cours de la tuberculose aiguë. Mersels, Lustic, l'ont constatée chacun dans un cas, Ettlinger dans un autre.

Stitcker a même observé le passage du bacille de Koch dans le sang dans un cas d'infection aiguë non mortelle, au cours de la phtisie chronique. Villemin a remarqué que le sang des tuberculeux recueilli à l'autopsie était quelquefois virulent.

Les résultats que nous venons de rappeler ont été obtenus grâce à l'emploi de la technique usuelle : l'inoculation du sang dans le péritoine ou sous la peau du cobaye.

Deux autres méthodes ont été récemment préconisées, l'une par Jousset[2], l'autre par F. Bezançon, Griffon et Philibert[3].

Le principe de ces deux méthodes consiste dans la recherche

[1] Bluysen. *Streptococcie généralisée*. Thèse Paris, 1901.

[2] Jousset. *Soc. méd. des hôpit.*, 9 janv. 1903; *Sem. méd.*, 21 janv. 1903 et *Soc. méd. des hôpit.*, 8 mai 1903.

[3] F. Bezançon, Griffon et Philibert. *Soc. de Biol.*, 10 janv. 1903.

systématique des bacilles dans le caillot fibrineux, au sein duquel ils se trouvent emprisonnés lors du processus de la coagulation du sang.

Méthode de Jousset (Inoscopie). — Le sang est recueilli aseptiquement par ponction de la veine ou au moyen de ventouses scarifiées, le caillot, après décantation du sérum, est placé dans une compresse stérile et débarrassé par lavage de l'hémoglobine qu'il contenait. La fibrine est ensuite digérée dans une sorte de suc gastrique artificiel :

Pepsine	3 gr.
Glycérine pure	âà 10 cc.
Acide chlorhydrique à 22° Réaumur	âà 10 cc.
Fluorure de sodium	3 gr.
Eau distillée	1.000 gr.

Le liquide contenant la fibrine est mis à l'étuve à 38° pendant quelques heures et doit être agité fréquemment. Lorsque la dissolution de la fibrine est complète, le liquide est soumis à la centrifugation. Le culot est recueilli et étalé sur lames ; puis coloré par la méthode de Gabbet : coloration pendant 10 minutes à froid par le liquide de Ziehl, immersion rapide dans le mélange :

Bleu de méthylène	qs. pour saturer.
Acide sulfurique	10 gr.
Eau	30 gr.

puis lavé à l'eau.

Par ce procédé, Jousset aurait pu déceler le bacille 11 fois sur 22 cas de granulie et 2 fois sur 10 cas de tuberculose pulmonaire chronique.

Homogénisation du caillot. — F. Bezançon, Griffon et Philibert appliquent au caillot fibrineux la méthode déjà préconisée par Biedert pour l'homogénisation des crachats. Ils broyent le caillot dans un mortier dépoli, et l'homogénisent en ajoutant au caillot broyé dans 20 cc. d'eau distillée 5 à 10 gouttes de lessive de soude, et en soumettant le liquide à l'ébullition, puis centrifugeant. Le culot est étalé sur lames et coloré à chaud par le liquide de Ziehl, décoloré par l'acide nitrique au 1/3. Les auteurs, dans 3 cas expérimentaux et une fois chez un tuberculeux présentant une hémoptysie, auraient trouvé le bacille tuberculeux.

Ces méthodes de recherche directe du bacille de Koch dans le sang n'ont pas réalisé les espérances qu'on avait tout d'abord fondées sur elles. Des recherches de contrôle sont nécessaires ; Bezançon, Griffon et Philibert[1] ont, en effet, insisté sur les causes d'erreur auxquelles exposent ces méthodes dans la pratique, du fait que certains microbes, en se développant dans le sang où les sérosités prennent les caractères de *bacilles acido-résistants* deviennent difficiles à distinguer des vrais bacilles tuberculeux.

§ XI. — **Pneumocoque.**

Il faut se rappeler que c'est en examinant le sang d'un malade atteint de pneumonie que M. Talamon a pu attribuer cette maladie au pneumocoque.

La fréquence du passage du pneumocoque dans le sang a été diversement jugée par les bactériologistes : Mosny admet que la présence du microbe est exceptionnelle et que, même dans les pneumonies mortelles, on ne le retrouve qu'au moment de l'agonie. Béco[2] ne le constate que 11 fois sur 50.

Bianchi constate le passage du pneumocoque dans le sang dans 47 % des cas, Silvestrini et Sertoli dans 93 %, Baduel dans la plupart des cas.

Widal, Lemierre et Gadaut[3] ne trouvent le pneumocoque que 6 fois sur 18, du 2e au 4e jour de la pneumonie, en employant la technique de Courmont.

§ XII. – **Staphylocoque, micrococcus tetragenes, colibacille, etc.**

L'infection sanguine par le *staphylocoque blanc* et *doré* est assez fréquente, qu'il s'agisse de staphylococcie primitive (Stenico, Preto, Robin et Leredde, Rendu et Chaillou, etc.), ou de staphylococcie secondaire à une suppuration cutanée ou à une ostéomyélite.

[1] Bezançon, Griffon et Philibert. *Soc. de biol.*, 6 févr. 1903 et *Soc. méd. des hôp.*, 8 mai 1903.
[2] Béco. *Rev. de méd.*, 10 juin 1899, p. 385.
[3] Widal, Lemierre et Gadaut. *Soc. méd. des hôp.*. 3 avril 1903.

L'infection sanguine par le *colibacille* s'observe aussi assez souvent soit primitivement, soit secondairement à une lésion de l'intestin, des voies biliaires ou urinaires (Chantemesse, Widal et Legry, Marfan et Lion, Legendre, Bosc, Sittmann et Barlow, Hanot, Rendu, etc.).

Sont exceptionnelles, au contraire, les septicémies dues au *micrococcus tetragenes* (Netter, Chauffard et Ramond), au *bacille pyocyanique* (Charrin), au *pneumobacille de Friedlœnder* (Weichselbaum, Etienne, Haushalter), au *bacille de la psittacose* (Gilbert et Fournier), au *gonocoque*.

Valeur pronostique de la présence des microbes dans le sang. — Sans insister sur la valeur diagnostique considérable qui s'attache à la présence de microbes pathogènes dans le sang, nous rappellerons la valeur pronostique qu'on a voulu attacher à cette constatation. Il y a quelques années, lorsqu'on considérait comme relativement rare le passage des microbes dans le sang, il était classique de considérer la présence d'un microbe dans le sang, comme un signe pronostique défavorable; ainsi, dans presque tous les cas de fièvre puerpérale étudiés par Doléris où l'infection sanguine a pu être vérifiée par l'examen direct, la maladie s'est terminée par la mort. Ainsi, les trois cas d'érysipèle dans lesquels Achalme constate le microbe dans le sang par la culture, sont des cas mortels ; nous voyons aussi la mort survenir dans les cas d'angine dans lesquels Marie Raskin, Sallard, Bergé constatèrent la streptococcémie.

Il en serait de même dans la pneumonie, et l'on admet volontiers que les cas où l'on constate le pneumocoque dans le sang sont le plus ordinairement terminés par la mort. Béco, sur 20 malades qui ont guéri, ne constate que 2 fois le pneumocoque dans le sang, tandis qu'il l'observe 9 fois sur 27 cas mortels. Il faut se rappeler cependant que dans un cas de Jaccoud, la terminaison de la maladie se fit favorablement, bien que l'on eût constaté la présence du pneumocoque dans le sang.

Pour Widal, Lemierre et Gadaud qui ont observé 12 cas négatifs avec 2 morts, 6 cas positifs avec 2 morts et 4 cas graves, la présence du pneumocoque, sans comporter un pronostic fatal et sans

permettre de prévoir d'une façon constante une localisation extra-pulmonaire, paraît être cependant facteur de gravité.

Il en est de même dans la peste bubonique et l'on doit considérer comme très sévères les cas de septicémie pesteuse ; il faut se rappeler cependant l'exemple de l'épidémie de Lisbonne où le malade guérit, bien que la présence du microbe dans le sang ait pu être constatée.

CHAPITRE VIII

ANALYSE CHIMIQUE DU SANG

TECHNIQUE[1]

Le sang est, au point de vue chimique, si facilement altérable que l'analyse de ce liquide au laboratoire, *in vitro*, ne peut correspondre d'une façon rigoureuse à ce qu'est le sang dans l'organisme, *in vivo*. Ainsi on est obligé de distinguer un peu artificiellement dans le sang 3 parties : *globules*, *fibrine*, *sérum ;* on convient dans les analyses que le sérum additionné de la fibrine représente le *plasma*, ce qui, d'ailleurs, n'est pas exact, car le sérum contient en dissolution beaucoup de substances qui n'existaient pas dans le plasma et qui proviennent de la destruction des leucocytes et des hématies.

La séparation du sang en ses parties constituantes est obtenue par la coagulation. Mais il est très difficile de calculer le poids exact de chacune de ces parties : on peut bien séparer la fibrine par battage du sang, mais celle-ci, en se coagulant, entraîne un certain nombre de globules rouges et blancs qu'il est difficile d'en séparer complètement par lavage et qui augmentent le poids de la fibrine obtenue. Quand on fait coaguler le sang, il est impossible de séparer rigoureusement le sérum du caillot ; toujours le caillot retient un peu de sérum, et le sérum possède quelques éléments cellulaires provenant du caillot.

Les chiffres suivants, donnés par A. Gautier, montrent bien la variabilité du rapport entre le caillot et le sérum à l'état normal :

Caillot...........	475-560 gr., dont	Globules humides....	350-360
		Sérum insterstitiel....... .	125-200
Sérum...........	525-440 gr.		

[1] Nous adressons nos remercîments à Henri Labbé, chef de laboratoire de la Faculté, dont es conseils nous ont été précieux pour la rédaction de ce chapitre.

Même quand on veut estimer le poids des éléments secs du sérum et du caillot, on se heurte à la difficulté qu'il y a à laver le caillot sans le dilacérer et sans dissoudre ou entraîner une partie de ses éléments cellulaires.

Pour toutes ces raisons, il ne faut point demander aux analyses chimiques de sang une rigueur absolue.

Le sang à examiner est recueilli dans deux vases de verre tarés et jaugés.

1° Dans le premier vase, on reçoit le sang destiné à l'estimation de la *fibrine*. On note le volume et le poids total. On prend ensuite le caillot, on le lave sous un mince filet d'eau jusqu'à décoloration complète, et lorsque la fibrine paraît à peu près pure, on la lave à l'alcool puis à l'éther, on la sèche et on la pèse.

Il est préférable, lorsqu'on le peut, de défibriner vivement le sang, en le battant, dès le début et pendant toute la durée de son écoulement, avec un petit balai de jonc dont les brins sont nettement coupés, ou en l'agitant avec des perles de verre dans le vase où on le reçoit. La fibrine précipitée est recueillie sur un filtre, puis lavée comme précédemment et pesée. Soit π ce poids; un calcul très simple fournit le poids de fibrine par kilogramme de sang.

2° Dans le second vase, le sang est abandonné à la coagulation; puis on décante minutieusement le sérum que l'on place dans un troisième vase gradué et taré.

Soit P et V le poids et le volume du sang recueilli, P' et V' le poids et le volume du *sérum*, on en déduira facilement le poids P — P' et le volume V — V' du *caillot*. Il est facile de calculer d'après cela le poids et le volume du caillot et du sérum par kilogramme ou par litre de sang.

Le poids du *plasma* par litre est égal au poids du sérum additionné du poids de la fibrine. On pourrait encore évaluer ce poids en recueillant le sang dans des conditions qui retardent sa coagulation et en le centrifugeant aussitôt pour séparer le plasma des globules.

Ayant ainsi divisé le sang en deux parties : caillot, sérum, on peut soumettre ces parties à l'analyse.

§ Ier. — Caillot.

On peut y doser l'*hémoglobine* et le *fer* (Voir plus loin), et le *phosphore*.

Dosage du phosphore. — Le dosage du phosphore peut se faire dans le caillot ou dans le sang total.

On prend 10 grammes de sang qu'on carbonise avec précaution dans un creuset de nickel, en présence d'une quantité suffisante de potasse ou de soude caustique; on reprend et on épuise par l'eau bouillante le charbon formé; on filtre et on

neutralise le filtrat par un acide minéral, tel que HCl; on ajoute alors de l'ammoniaque et on précipite par la mixture magnésienne. On ajoute à nouveau une quantité d'ammoniaque égale au quart du volume total de la liqueur. Au bout de 12 heures, on recueille le précipité sur un filtre à analyse; on lave à l'eau ammoniacale, on sèche à 100°, on sépare le précipité du filtre, on incinère le filtre; puis on chauffe le précipité au rouge modéré, on blanchit les cendres par addition de quelques gouttes de So^4H^2, on évapore et on pèse. Pour avoir le poids de P^2O^5 correspondant, il suffit de multiplier le poids trouvé par le coefficient 0,63964.

§ II. — **Sérum.**

On prend 10 cent. cubes de sérum qu'on introduit dans une capsule de platine. On pèse et on obtient le poids p. On dessèche au bain-marie. Le poids p' du *résidu sec*, multiplié par 100 fournit le poids de l'extrait sec à 100° par litre de sérum. La différence de poids $p—p'$, multipliée par 100 donne la *quantité d'eau* par litre.

L'extrait sec est calciné à basse température, avec de grandes précautions. On épuise par l'eau bouillante le charbon produit pour en séparer les sels. La solution saline ainsi obtenue est introduite dans un vase taré et séchée à 100°. Le poids p'' du *résidu salin* ainsi obtenu retranché du poids du résidu sec total donne le poids $p'—p''$ des *matières organiques*. Il suffit de multiplier par 100 les chiffres obtenus pour avoir le poids de sels et de matières organiques par litre de sérum.

Dosage des éléments minéraux. — *Chlorures.* — Le résidu salin est repris par l'eau. On y dose les chlorures par précipitation au moyen du nitrate d'argent et pesée du chlorure d'argent ainsi obtenu. Il est plus simple de se servir de la liqueur titrée de nitrate d'argent en présence du chromate de potasse; la coloration rouge brique persistante indique la fin de l'opération; on opère avec une liqueur titrée de nitrate d'argent telle que 1 cc. de cette liqueur corresponde à 1 centigr. de NaCl. Il suffit alors de multiplier par 100 le résultat trouvé pour avoir la quantité de chlorures par litre.

Phosphates. — La quantité de phosphates contenus dans le sérum étant des plus minimes (0,2—0,3 p. 1000), on devra s'abstenir de les rechercher si on ne dispose pas d'une grande quantité de sérum.

La méthode classique de dosage des phosphates urinaires peut s'appliquer ici. 100 cc. de sérum, acidifiés par l'acide acétique, portés à 95°, pour y précipiter les albumines; le tout est jeté sur un filtre et lavé à l'eau distillée, pour séparer les albumines. Le liquide filtré est complété à un volume déterminé, porté à 95°, et on y verse une solution titrée d'*urane* jusqu'à ce que la liqueur saturée forme avec le ferrocyanure de potassium en solution une coloration rouge brun. Cette limite atteinte, le nombre de cc. de liqueur graduée employée, divisé par 20, donne la teneur en anhydride phosphorique, si l'on a eu soin de se servir d'une liqueur titrée

d'urane telle qu'on l'utilise pour les dosages urologiques[1]. Vu les très faibles quantités de phosphates existant dans le sérum, cette méthode ne présente aucune précision et permet des erreurs de 40-50 p. 100 de la quantité totale.

La méthode la plus avantageuse consiste à précipiter les phosphates par le *molybdate d'ammoniaque.*

On se sert du réactif suivant : 150 grammes de molybdate d'ammoniaque sont dissous dans de l'eau tiède ; on complète à 1 litre avec de l'eau froide, et on verse cette liqueur dans un litre d'AzO^3H de densité 1,20. Pour le dosage, on met dans un verre le liquide désalbuminé provenant de 100 cc. de sérum et on y ajoute 5 cent. cubes du réactif molybdique ; il faut faire couler le réactif, avec précaution sur les parois du verre et n'agiter le mélange qu'au bout de 2 heures, sans frotter les parois du verre. Le mélange couvert est abandonné 4 heures à 36°-40°. Le précipité formé est recueilli sur un filtre taré et lavé avec de l'eau contenant $\frac{1}{20}$ de son volume de réactif molybdique ; on lave ensuite avec de l'eau pure. Puis on dessèche le filtre pendant 6 heures à 90° dans une capsule de platine couverte, et on le pèse. Le poids du précipité de phosphomolybdate d'ammoniaque multiplié par le coefficient 0,03728 donne le poids de P^2O^5. Au lieu de peser le phosphomolybdate d'ammoniaque, on peut le doser volumétriquement par le manganèse.

Sulfates. — Les sulfates sont dosés par la méthode classique, en précipitant par une solution concentrée de *chlorure ou d'azotate de baryum* un volume connu de la liqueur obtenue par dissolution des cendres du sérum à l'eau bouillante. Le précipité, après digestion de 12 heures, est recueilli sur un filtre et lavé à l'eau distillée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne donne plus la réaction de baryum. On sèche à 100° le précipité, on sépare le filtre et on l'incinère. On introduit ensuite le précipité dans une capsule de platine, on porte au rouge vif, on pèse. La quantité de So^3 est déduite de ce poids en le multipliant par le coefficient 0,34335.

Dosage des éléments organiques et azotés. — *Urée.* — Le dosage de l'urée peut être fait dans le sérum ou dans le sang par le procédé suivant :

Un poids connu de sang défibriné ou de sérum est mélangé avec un poids égal de sulfate de soude cristallisé, acidulé avec quelques gouttes d'acide acétique. On coagule par ébullition ; tous les albuminoïdes, l'hémoglobine et les principes des globules restent dans le caillot. On jette le tout sur un filtre et on lave avec de l'eau distillée très chaude, tant que le liquide de lavage se trouble par le nitrate d'argent. Le filtrat est évaporé au bain-marie et repris à chaud par l'alcool absolu ; la solution alcoolique est évaporée de même. Le résidu solide est traité plusieurs fois de suite par une petite quantité d'eau distillée bouillante et

[1] Cette liqueur est d'une concentration telle que si l'on prend 50 cc. d'urine, le nombre de cc. de liqueur employée pour la saturation, divisé par 10, donne directement la teneur en grammes de P^2O^5.

réduit par l'ébullition à un petit volume dans lequel on dose l'urée par la *méthode de Regnard.*

Matières albuminoïdes. — 1° La quantité des albuminoïdes du sérum peut être appréciée par la méthode suivante : le sérum obtenu est additionné de 3 fois son poids d'eau distillée. Dans cette dilution au quart, on dose l'albumine par la *méthode d'Esbach.* Il est facile, en multipliant par 4 le chiffre obtenu, de connaître la quantité d'albumine pour 41,000 cc. de sérum. Cette méthode est des plus inexactes et on doit, pour faire un dosage rigoureux, employer la méthode suivante :

2° On précipite les matières protéïques par l'ébullition dans un volume connu de sérum additionné d'acide acétique, on recueille le précipité sur un filtre taré et lavé à l'acide, puis on lave le précipité successivement à l'eau bouillante, à l'eau acidulée, à l'alcool, à l'éther, et on le dessèche jusqu'à poids constant, enfin on le pèse.

Azote total. — L'azote total peut être dosé, soit dans le sérum, soit dans le sang complet. Il indique la proportion de matières albuminoïdes contenues dans le sérum ou dans le sang.

On le détermine le plus simplement par la *méthode de Kjeldahl.* 5 cc. de sérum (ou de sang) sont mélangés avec 20 cc. de SO^4H^2 concentré dans un petit matras en verre ou une fiole conique à fond plat. On ajoute 1 gr. environ de mercure, et on chauffe jusqu'à ébullition de SO^4H^2 pendant une heure environ. Au bout de ce temps, le magma formé par le mélange primitif doit présenter l'aspect d'un liquide incolore tout à fait transparent. On l'étend d'eau jusqu'à 100 cc. environ ; on sature en présence de tournesol par la solution caustique de potasse, en refroidissant. On introduit quelques fragments de tournure de zinc et 20 cc. d'une solution concentrée de monosulfure de sodium, en adaptant le ballon à un réfrigérant de Schlœsing, et on distille en recueillant l'ammoniaque dans 100 cc. d'une solution décinormale de SO^4H^2. L'excès d'acide sulfurique non saturé est ensuite retiré avec une solution décinormale de potasse. De la quantité de SO^4H^2 saturé par l'ammoniaque, on déduit la quantité d'azote p. 1,000, en multipliant cette quantité par le coefficient 57,10.

Si, comme le fait Strauss, on dose directement *l'azote de rétention* (azote correspondant à l'urée, à l'acide urique, à l'ammoniaque, aux matières extractives) et qu'on le retranche de l'azote total déterminé comme ci-dessus, on obtient l'azote albuminoïde qu'il suffit de multiplier par le coefficient 6,25 pour obtenir la quantité d'albumine contenue dans le sérum.

Acide urique. — Procédé du fil. — Garrod a indiqué le procédé suivant pour rechercher et doser approximativement l'acide urique dans le sang :

Dans une capsule de porcelaine on place quelques grammes de sérum sanguin (ou de sérosité de vésicatoire), et on y ajoute un dixième en poids d'acide acétique cristallisable dilué à 28 p. 100 (acide 28, eau 72). Dans ce mélange, on plonge deux fils provenant d'un tissu de toile un peu vieux. La capsule est abandonnée

dans une chambre à la température de 15° à 18°, pendant deux jours environ, jusqu'à ce que le sérum soit presque sec. A ce moment, on retire alors les fils, qui sont garnis, si l'acide urique est en excès dans le sérum, de nombreux cristaux rhomboédriques facilement reconnaissables au microscope, l'examen étant fait dans l'eau pour dissoudre le léger dépôt de phosphates qui pourrait les masquer.

L'acide urique peut en outre être caractérisé par la réaction de la murexide.

Par l'abondance des cristaux on juge approximativement de la quantité d'acide urique. Garrod l'évaluait, pour 65 grammes de sérum : à 0 gr. 0016 quand il y a deux ou trois cristaux sur le fil ; à 0 gr. 0026 quand il y a plusieurs cristaux ; à 0 gr. 0039 quand le fil est à peu près recouvert de cristaux, à 0 gr. 0052 quand le fil est complètement recouvert, à 0 gr. 013 quand il y a des cristaux non seulement sur le fil, mais disséminés dans le liquide.

Nous avons à plusieurs reprises recherché l'acide urique dans le sérum sanguin des malades atteints de goutte aiguë par le procédé de Garrod. Nous n'avons jamais pu obtenir ainsi les cristaux d'acide urique. La même recherche a été faite d'ailleurs sans plus de succès, par un certain nombre d'expérimentateurs, de sorte que le procédé de Garrod nous paraît avoir une valeur très discutable.

Pour caractériser la présence et effectuer le dosage de l'acide urique dans le sérum, il faut s'adresser à des méthodes chimiques telles que la précipitation par l'acide chlorhydrique ou la précipitation à l'état d'urate cuivreux.

Ammoniaque. — On peut employer la *méthode de Nencki et Zaleski* : le sang est mélangé dans le vide avec une quantité double d'eau de chaux, et distillé à une température ne dépassant pas 35° ; l'ammoniaque qui s'échappe dans ces conditions avec la vapeur d'eau est reçu dans une solution décinormale de SO^4H^2. Ce procédé donne des résultats erronés ; on obtient certainement ainsi de l'ammoniaque provenant de la décomposition des matières albuminoïdes, de l'urée et de la créatine. Pour empêcher le développement des bactéries, on ajoute un cristal de thymol.

Bases nucléiniques. — Les bases nucléiniques (xanthine, l'hypoxanthine, etc.) ainsi que la créatine, ont été caractérisées dans le sérum par Salkowski, Scherer et Salomon ; mais ces auteurs n'ont pas pu les doser directement.

On ne peut en apprécier la quantité qu'en opérant par différence. Si sur du sérum désalbuminé, comme fait Strauss, on dose successivement l'azote total, puis l'azote correspondant à l'urée, à l'acide urique et à l'ammoniaque, l'azote restant correspond aux bases extractives.

Sucre. — Le dosage du sucre est très délicat[1]. Il faut le faire très rapidement, car le sucre se détruit très vite dans le sang. On commence par débarrasser le sang d'albumine en le mélangeant à un poids égal de sulfate de soude, et en le portant à l'ébullition. Le précipité, épuisé par l'eau et filtré, est soumis à l'action de divers réactifs.

[1] CHAPELLE. *Etude sur le pouvoir réducteur de quelques sucres.* Thèse Paris, 1899.

1° On peut doser le sucre au moyen d'une *liqueur de Fehling* titrée.

De la quantité de liqueur employée, on déduit par un calcul simple la quantité de glucose. Certains auteurs considèrent comme plus exact de peser directement l'oxyde de cuivre précipité : on sépare cet oxydule de cuivre par centrifugation, on le dessèche et on le pèse ;

2° Dans la liqueur filtrée, le sucre peut être dosé au moyen du *polarimètre.* La liqueur est introduite dans un tube polarimétrique de 20 cc. On lit sur l'échelle saccharimétrique de l'instrument la déviation observée ; en se reportant à la table annexée à l'appareil, on obtient directement la quantité de glucose pour 1000 ;

3° On peut aussi doser le sucre à l'état de glucose phényl hydrazone (V. Jaksch) : Une solution est faite avec 0 gr. 50 de chlorhydrate de phényl hydrazine, 1 gr. 5 d'acétate de soude, et 6 cc. d'eau, puis chauffée doucement. 5 cc. du filtrat dépourvu d'albumine sont ajoutés à un volume égal de la solution. Le mélange est placé dans un tube à expérience à moitié rempli d'eau, chauffé une demi heure au bain-marie et refroidi.

Au microscope on voit alors les cristaux jaunes caractéristiques de phényl glucosazone mélangés aux cristaux incolores de sulfate de soude ; on peut les recueillir sur un filtre, les sécher et les peser. On en déduit la teneur en glucose en multipliant le poids trouvé par le coefficient 0,666.

ÉLÉMENTS DU SANG NORMAL

§ Ier. — Globules rouges.

Les globules rouges du sang des vertébrés se distinguent de tous les autres éléments cellulaires par leur extrême richesse en matériaux solides et par le fait que la partie organique de ces matériaux est presque exclusivement constituée par la matière colorante ou hémoglobine. Ils nous apparaissent donc comme des éléments fortement différenciés, ayant dépouillé les caractères habituels des cellules animales pour ne conserver que ce qui est nécessaire à la fonction respiratoire.

La majeure partie du globule rouge est constituée par de *l'hémoglobine* renfermée dans les mailles du *stroma.*

I. **Hémoglobine.** — La matière colorante se trouve dans le sang normal à l'état d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite, substances ne différant l'une de l'autre que par la quantité d'oxygène qu'elles contiennent.

Oxyhémoglobine. — L'oxyhémoglobine peut être obtenue pure et cristallisée ; c'est une matière albuminoïde très complexe contenant du fer et du soufre. Sa formule chimique n'a pas été déterminée d'une façon précise.

Les oxyhémoglobines retirées du sang de divers animaux sont très analogues, mais ne sont pourtant pas identiques : elles se distinguent par la facilité avec laquelle elles cristallisent, par l'eau de cristallisation qu'elles contiennent, par la forme de leurs cristaux, par leur solubilité, par la proportion de fer qu'elles renferment. L'hémoglobine de certains animaux (mollusques et crustacés) ne renferme même pas de fer ; ce métal y est remplacé par du cuivre.

De plus, dans le sang d'un même animal, il paraît y avoir, suivant Christian Bohr, des oxyhémoglobines différentes caractérisées par leur teneur plus ou moins grande en fer.

Toutefois, ces diverses oxyhémoglobines sont très analogues : elles possèdent le même spectre caractéristique ; traitées par certains agents, elles sont décomposées en une substance albuminoïde et une substance ferrugineuse l'hématine : cette dernière est toujours identique à elle-même quelle que soit l'hémoglobine dont elle dérive.

L'oxyhémoglobine participe à la fois des substances cristalloïdes et des colloïdes : comme les cristalloïdes, elle cristallise ; comme les colloïdes, elle est indialysable et partiellement retenue sur la bougie filtrante de porcelaine dégourdie.

Hémoglobine réduite. — L'hémoglobine réduite ne diffère chimiquement de l'oxyhémoglobine que par la quantité d'oxygène. On peut transformer l'oxyhémoglobine en hémoglobine réduite en la privant d'oxygène par l'action du vide ou du sulfure d'ammonium. On peut transformer l'hémoglobine en oxyhémoglobine en l'agitant au contact de l'oxygène.

Méthémoglobine. — La méthémoglobine est un dérivé oxygéné de l'hémoglobine ; mais on n'a pu encore déterminer si elle contient plus ou moins d'oxygène que l'oxyhémoglobine.

Elle se produit par action de certains agents oxydants (ferricyanure de potassium, permanganate de potassium, nitrite de sodium, etc.), sur l'hémoglobine ; traitée par les réducteurs (sulfure d'ammonium) elle se transforme en hémoglobine.

Elle cristallise, et présente un spectre d'absorption caractéristique.

Carboxyhémoglobine. — L'hémoglobine forme avec l'oxyde de carbone un composé très stable, qui n'est pas dissocié à 15° ni à 40°, ni réduit par le sulfure d'ammonium. Il cristallise sous la même forme que l'oxyhémoglobine dont il provient et possède un spectre très analogue à celui de l'oxyhémoglobine.

Azotoxyhémoglobine. — L'hémoglobine forme avec le bioxyde d'azote une combinaison plus stable encore que la carboxyhémoglobine. Elle cristallise comme l'oxyhémoglobine et possède un spectre analogue.

Hématine. — Quand on chauffe du sang à 80° pendant quelque temps, l'oxyhémoglobine est transformée en méthémoglobine et celle-ci est décomposée en une matière albuminoïde coagulée, et une matière colorante brune, l'hématine.

Quand on traite par l'alcool une solution d'hémoglobine, celle-ci est décomposée après quelque temps en une matière albuminoïde coagulée et en hématine.

L'action des sucs digestifs sur l'hémoglobine transforme cette substance en une matière albuminoïde qui subit les transformations digestives ordinaires et en hématine. C'est pourquoi l'on trouve de l'hématine dans les matières fécales, à la suite d'une hémorragie du tube digestif ou d'une alimentation contenant du sang.

De ces réactions, il résulte que l'hémoglobine peut être considérée comme la combinaison d'une matière albuminoïde contenant du soufre avec l'hématine.

L'hématine est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther ; soluble dans l'eau alcalinisée, mais insoluble dans l'eau acidulée ; soluble dans l'alcool ou l'éther acidulés, mais insoluble dans l'alcool ou l'éther alcalinisés.

L'hématine présente un spectre d'absorption caractéristique, différant suivant qu'elle est en solution acide ou alcaline.

C'est une substance ferrugineuse ; sa formule est $C^{32} H^{32} Az^4 FeO^4$.

Hématoporphyrine. — L'hématine ou l'hémine, traitées par l'acide chlorhydrique fumant, par l'acide sulfurique concentré, ou par l'acide acétique glacial saturé d'acide bromhydrique, sont décomposées : le fer est fixé par l'acide et l'hématine est transformée en

hématoporphyrine, matière colorante non ferrugineuse. Elle a pour formule $C^{32}H^{36}Az^{4}O^{6}$. Elle est isomère de la bilirubine, mais elle ne lui est pas identique.

Hématoïdine. — Dans les vieux dépôts sanguins de l'organisme, on trouve parfois des tablettes cristallines rhombiques orangées : ces cristaux auxquels on a donné le nom d'hématoïdine sont en réalité de la bilirubine. Ainsi la matière colorante de la bile ou son isomère peuvent être obtenus artificiellement ou naturellement dans l'organisme aux dépens de l'hémoglobine du sang.

Hémochromogène. — Traitée par les agents réducteurs (sulfure d'ammonium), l'hématine se transforme en hémochromogène.

II. **Stroma.** — Le stroma des globules est composé de matières organiques et de matières minérales.

1° Matières organiques. — On trouve : de la *lécithine*, de la *cholestérine* et une *matière albuminoïde* qui paraît appartenir au groupe des globulines. Halliburton et Friend n'ont pu extraire du stroma des hématies, ni sérum-albumine, ni nucléoalbumine, ni albumoses, ni peptones. Il n'y a ni graisse, ni savons.

Les hématies nucléées des oiseaux renferment en outre de la nucléine et une substance hyaline qui se gonfle dans la solution de chlorure de sodium à 10 p. 100.

Les hématies anucléées des mammifères sont en général très pauvres en matière albuminoïde et riches en hémoglobine ; tandis que les hématies nucléées sont un peu plus riches en albumine et moins riches en hémoglobine.

2° Matières minérales. — On rencontre : du *potassium*, du *calcium*, du *magnésium*, de l'*acide phosphorique*, du *chlore*. Le sodium fait défaut dans les globules du porc et du cheval ; il se rencontre dans les globules des autres espèces, mais généralement en quantité très inférieure à celle du potassium. La plus grande partie de ces éléments sont à l'état de chlorures.

Les cendres des globules rouges sont franchement alcalines ; les acides minéraux qu'on y trouve ne suffisent pas à saturer les bases ; une partie de celles-ci sont combinées à l'acide carbonique et sans doute à des matières organiques, probablement les globulines.

1000 parties de globules rouges contiennent (Bunge) [1] :

		Porc.	Cheval.	Bœuf.
	Eau	632,1	608,9	599,9
	Matières solides	367,9	391,1	400,1
MATIÈRES SOLIDES	Matières albuminoïdes et hémoglobine	347,1	.....	387,8
	Autres matières organiques	12	.....	7,5
	Matières inorganiques	8,9	.....	4,8
	K^2O	5,543	4,92	0,747
	Na^2O	0	0	2,093
	CaO	0	.....	0
	MgO	0,158	.....	0,017
	Fe^2O^3	—	.....	—
	Cl	1,504	1,93	1,635
	P^2O^5	2,067	.....	0,703

1000 parties de matières organiques des globules rouges contiennent, chez le chien (Hoppe-Seyler et Judell) [2] :

Oxyhémoglobine	865
Matières albuminoïdes (et nucléine)	125,5
Lécithine	5,9
Cholestérine	3,6
Autres matières organiques	—

1000 grammes de globules rouges humides de chien contiennent :

	Eau	569,30
	Matières solides	430,70
MAT. SOLIDES	Oxyhémoglobine et matières albuminoïdes	412,51
	Cholestérine	1,26
	Lécithine	7,47
	Matières extractives	2,97
	Sels minéraux	6,49

§ II. — **Globules blancs.**

Il est très difficile d'obtenir une analyse chimique précise des globules blancs parce que ces éléments ne peuvent être isolés complètement des autres éléments du sang. On a étudié surtout à ce point de vue les leucocytes du sang de cheval, et les leucocytes

[1] BUNGE. *Cours de chimie biologique et pathologique.* Trad. par Jacquet, 1891.
[2] HOPPE-SEYLER. *Med. Chem. Untersuchung.* Berlin, 1866-71.

des ganglions lymphatiques ou du thymus. D'après Lilienfeld [1], les leucocytes contiennent une *leuconucléine* spéciale, ayant un fort pouvoir coagulant ; cette nucléine est combinée à une matière albuminoïde analogue à la peptone, *l'histone*.

100 parties de substance sèche des leucocytes du thymus de veau contiennent :

Leuconucléine	68,78
Histone	8,67
Lécithine	4,51
Graisses	4,02
Cholestérine	4,80
Glycogène	0,80
Bases de nucléine à l'état de combinaison argentique	15.17

§ III. — **Plaquettes sanguines.**

Leur nature chimique est encore mal déterminée. Lilienfeld pense qu'elles sont formées par une nucléo-albumine et qu'elles dérivent des noyaux des leucocytes.

§ IV. — **Sérum.**

Le sérum est un liquide jaune citrin, ordinairement limpide, de *densité* 1027 à 1032, de réaction alcaline (plus que le plasma).

Le *résidu sec* du sérum est, suivant Askanazy :

Chez l'homme, de 9,21-10,50 p. 100 ;	en moyenne	9,56 p. 100.	
— la femme, de 9,05-10,86 —	—	10,01 —	

Suivant Schmidt [2], le résidu sec du sérum est plus faible chez la femme que chez l'homme.

Suivant	Becquerel et Rodier [3] le résidu sec du sérum varie de..	8,55-9,55	p. 100
—	Biernacki, il est en moyenne de	9, 4	—
—	Grawitz, —	10,75	—
—	Hammarsten [4], —	9,20	—
—	V. Limbeck, —	7	—

[1] Lilienfeld. *Du Bois Reymond's Archiv*, 1892.
[2] Schmidt. *Charakteristik d. epid. Cholera*. Leipzig, 1850.
[3] Becquerel et Rodier. *Recherches sur la composition du sang*. Paris, 1844.
[4] Hammarsten. *Lehrb. d. physiol. Chemie*. Wiesbaden, 1891.

Les *cendres* du sérum, c'est-à-dire le résidu salin, représentent, suivant Schmidt, à l'état normal chez l'homme, 8,3 à 8,57 p. 1000.

Le sérum est formé par de l'eau contenant en dissolution :

1° Des éléments constants, organiques et minéraux;

2° Des gaz (Voir le chap. des *Gaz du sang*).

3° Des éléments étrangers de nature extrêmement variée. Ce sont des médicaments, des substances introduites par l'alimentation, des produits de destruction des éléments même du sang (matières colorantes, ferments, etc.)

Il en résulte que sa constitution chimique est extrêmement complexe, variable d'un instant à l'autre, et échappe à l'analyse.

1° Eléments organiques. — α) Matières albuminoïdes. — A l'état normal, la proportion des matières albuminoïdes est de 70 à 76 grammes pour 1000 grammes de sérum chez l'homme ; elle est un peu plus faible chez la femme. Le sérum contient 2 matières albuminoïdes, la *sérum globuline* et la *sérum albumine.*

La *sérum globuline* coagule entre 68° et 75° ; elle se précipite dans une solution de sel marin dont la concentration dépasse 15 p. 100.

La sérum globuline, d'abord considérée par Hammarsten [1] comme un corps unique, a été dissociée par Marcus en une partie soluble et une partie insoluble dans l'eau. Pick, Fuld et Spiro, Rey ont montré que par des quantités croissantes de sulfate d'ammonium on peut isoler du sérum une fibrinoglobuline, une euglobuline et une pseudoglobuline. En réalité on doit distinguer une euglobuline soluble et une insoluble, une pseudoglobuline soluble et une autre insoluble.

La *sérum albumine* possède les propriétés générales des albumines. Elle coagule aux environs de 75° et présente un pouvoir rotatoire gauche.

Comme Embden et Knoop, Langstein [2] pense qu'il y a dans le sang une ou plusieurs matières albuminoïdes incoagulables ou *albumoses* ; celles-ci sont démontrables par la précipitation de l'albumine et de la globuline au moyen de la chaleur, ou par la précipitation

[1] Freund u. Joachim. Zur Kenntniss d. Serum globuline. *Zeit. f. physiol. Chimie*, XXXVI, p. 407, 1902.

[2] Langstein. *Beitr. z. Chem. Phys. u. Path.*, 1902, p. 373.

de la globuline par l'alcool et la chaleur. Elles ne peuvent pas être produites par l'action de la chaleur sur la sérum globuline.

β) Graisse. — Elle existe dans la proportion de 1-7 p. 1000 dans le sérum des animaux à jeun. Chez le cheval, Röhrmann et Mühsam en ont extrait 6,68 à 9,18 p. 1000 du sang de l'artère carotide et de la veine fémorale. Après ingestion d'aliments riches en graisse, Röhrig en a trouvé chez le chien jusqu'à 120 p. 1000. Chez l'homme, Becquerel et Rodier ont trouvé 1 à 3,25, en moyenne 1,6 p. 1000 de graisse. On trouve aussi des acides palmitique, stéarique, oléique, à l'état de savons de potasse.

γ) Glucose. — Le sérum contient des substances qui réduisent la liqueur de Fehling. La majeure partie de ces substances est représentée par du glucose. Claude Bernard a montré le premier que le sérum contient constamment du glucose : 1,10 à 1,15 p. 1000 dans le sang de la carotide ; 0,67 à 1,25 p. 1000 dans le sang de la veine jugulaire.

En outre, pendant la lactation, le sang contient du *lactose*. Après ingestion d'amidon ou de dextrine il y a probablement du *maltose* ou de la *dextrine* (V. Mering). Salomon et Huppert ont démontré la présence de *glycogène* dans le sang (5 à 10 milligr. p. 1000 chez le bœuf).

Enfin il y a encore des dérivés de l'acide glycuronique.

δ) Azote de rétention. — Strauss désigne sous le nom *d'azote de rétention* la totalité de l'azote du sérum quand on en a retranché les albumines. Il est en moyenne, suivant Strauss, de 0,20 à 0,35 p. 1000 dans le sérum humain normal.

Il est formé par l'azote de l'urée, l'azote de l'acide urique, l'azote de l'ammoniaque, l'azote des matières extractives et une fraction non caractérisée :

L'azote de l'urée représente...........	75	p. 100 de l'azote de rétention		
— l'acide urique représente.....	2,4	—	—	
— l'ammoniaque —	5	—	—	
Reste....................................	17,6	—	—	

ε) Urée et matières extractives. — Prévost et Dumas [1] ont démontré la présence de l'urée dans le sang. Cette substance existe,

[1] Prévost et Dumas. *Annales de chimie et de physique*, t. XXIII.

suivant Pekelharing[1] dans la proportion de 0,14 à 0,85 p. 1000 dans le sang du chien; suivant Garrod[2], 0,1; suivant Picard[3], 0,161 p. 1000 dans le sérum sanguin de l'homme normal, d'après la méthode de Liebig; suivant Yvon (méthode de Knop Hufner) 0,18 p. 1000 dans le sérum de l'homme sain.

Drechsel a trouvé de l'*acide carbamique* dans le sang de chien.

Abelès[4], a vu de l'*acide urique* en très faible proportion dans le sang de l'homme sain. V. Jaksch n'en a pas trouvé dans les conditions normales.

La *créatine* existe dans la proportion de 0,3 à 0,7 p. 1000 dans le sang du chien; 0,55 à 1,08 p. 1000 dans le sang du bœuf (Voit)[5]. L'*hypoxanthine* ne parait exister que dans le sang altéré (Salomon). D'après Strauss, la proportion de l'azote correspondant aux bases alloxuriques est de 1 à 2 milligr. pour 1000 de sang; cette quantité peut s'élever dans les néphrites jusqu'à 10 milligrammes.

L'*acide hippurique* a été signalé dans le sang de l'homme par Hervier[6].

On a trouvé de *l'acide succinique*, de l'*acide lactique*.

φ) Ammoniaque. — L'existence de l'ammoniaque dans le sang normal a été longtemps mise en doute; de fait, vu les quantités extrêmement faibles d'ammoniaque qui se rencontrent dans le sang, vu la difficulté et l'insécurité des procédés qui permettent de caractériser cette substance, la question n'est pas encore résolue d'une façon absolument certaine.

Par la méthode de Nencki et Zaleski, on trouve une proportion d'ammoniaque variant entre 1 milligr. 3 et 1 milligr. 7 pour 100 cc. de sang; cette quantité peut s'élever dans certains cas pathologiques à 10 milligrammes.

La *cholestérine* et la *lécithine* existent dans le sérum et viennent probablement de la destruction des leucocytes. On trouve enfin des *pigments*, des *ferments* très nombreux, et des *leucomaïnes*.

[1] Pekelharing. *Over urecem. pepaling*, etc. Leiden, 1874.
[2] Garrod. *London med. Transact.*, t. XXXI, p. 83.
[3] Picard. Thèse de Strasbourg, 1856.
[4] Abelès. *Wiener med. Jahrb.*, 1887, p. 479.
[5] Voit. *Zeit. f. Biol.*, t. IV, p. 93.
[6] Hervier. *Gaz. méd.*, 1881, p. 76.

Nicloux[1], a vu de la *glycérine* dans le sang normal : 2 milligr. 3 p. 100 cc. de sang de chien ; 4 milligr. 5 p. 100 cc. de sang de lapin.

Battelli[2] a démontré dans le sang normal la présence en faible quantité d'une substance qui présente les mêmes effets sur la pression vasculaire que l'*adrénaline*. Le sérum du chien en renfermerait 1/10 000 000 à 1/20 000 000.

2° **Matières minérales.** — Les matières minérales du sérum sont très difficiles à bien connaître ; un certain nombre de causes d'erreur faussent les résultats de l'analyse des cendres, et de plus, quand on a déterminé les proportions de chlore, d'acides sulfurique et phosphorique, de potasse et de soude, il est difficile de savoir comment ces différents éléments sont groupés dans le sérum.

La moitié des éléments minéraux du sérum est représentée par du *chlorure de sodium* qui existe dans la proportion très fixe de 5,5 p. 1000 environ. Runeberg indique 5,8-6,7, p. 1000; Limbeck, 6,8-7,8 p. 1000. Le reste est représenté par des *phosphates de sodium* et de *calcium*, par du *chlorure de calcium*, par du *sulfate de sodium*, et par du *bicarbonate de soude*.

§ V. — Plasma.

Le plasma sanguin est un liquide jaune citrin qui contient les mêmes éléments organiques et minéraux que le sérum avec, en plus, de la *matière fibrinogène,* substance albuminoïde particulière, insoluble dans l'eau, soluble dans l'eau salée, précipitée par le sel marin ou par le sulfate de magnésium, et ayant pour propriété caractéristique de se transformer en *fibrine* concrète par l'action d'un ferment spécial, la *plasmase* sécrétée par les globules blancs.

Il y a de 1 à 4 grammes de fibrine par litre de sang.

Le fibrinogène est une globuline qui coagule à 53°, et est dédoublée à cette température en deux substances, l'une coagulant à 56°, l'autre coagulant à 64°-72°.

1 Nicloux. *Soc. de biologie*, 23 mars 1903.
2 Battelli. *Soc. de biologie*, 25 octobre 1902.

Sang d'un homme de 25 ans (Schmidt).

1000 GRAMMES DE SANG

Poids spécifique : 1,0599

	Globules	513,02
	Plasma	486,98
GLOBULES.	Eau	349,69
	Substances non volatiles à 120°	163,33
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Hématine	7,70 (y compris 0,512 Fe).
	Caséine du sang, etc.	151,89
	Composants inorganiques	3,74 (moins le fer).

COMPOSANTS INORGANIQUES	Chlore	0,898	=	Chlorure de potassium	1,887
	Acide sulfurique	0,031		Sulfate —	0,068
	— phosphorique	0,695		Phosphate —	1,202
	Potassium	1,586		— de sodium	0,325
	Sodium	0,241		Soude	0,175
	Phosphate de chaux	0,048		Phosphate de chaux	0,048
	— magnésie	0,031		— magnésie	0,031
	Oxygène	0,206		TOTAL	3,736

PLASMA.	Eau	439,02
	Substances non volatiles à 120°	47,96
SUBSTANCES NON VOLATILES à 120°.	Fibrine	3,93
	Albumine, etc.	39,89
	Composants inorganiques	4,14

COMPOSANTS INORGANIQUES	Chlore	1,722	=	Sulfate de potassium	0,137
	Acide sulfurique	0,063		Chlorure —	0,175
	— phosphorique	0,071		— sodium	2,701
	Potassium	0,153		Phosphate de sodium	0,132
	Sodium	1,661		Soude	0,746
	Phosphate de chaux	0,145		Phosphate de chaux	0,145
	— magnésie	0,106		— magnésie	0,106
	Oxygène	0,221		TOTAL	4,142

1000 GRAMMES DE GLOBULES

Poids spécifique : 1,0886

	Eau	681,63
	Substances non volatiles à 120°	318,37
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Hématine	15,02 (y compris 0,998 Fe).
	Caséine du sang, etc	296,07
	Composants inorganiques	7,28 (moins le fer).

COMPOSANTS INORGANIQUES	Chlore	1,750	=	Sulfate de potassium	0,132
	Acide sulfurique	0,061		Chlorure —	3,679
	— phosphorique	1,355		Phosphate —	2,343
	Potassium	3,091		— de sodium	0,633
	Sodium	0,470		Soude	0,341
	Phosphate de chaux	0,094		Phosphate de chaux	0,094
	— magnésie	0,060		— magnésie	0,060
	Oxygène	0,401			

TOTAL des composants inorganiques (moins le fer) 7,282

1000 GRAMMES DE PLASMA

Poids spécifique : 1,0312

	Eau	901,51
	Substances non volatiles à 120°	98,49
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Fibrine	8,06
	Albumine, etc	81,92
	Composants inorganiques	8,51

COMPOSANTS INORGANIQUES

Chlore	3,536	=	Sulfate de potassium	0,281
Acide sulfurique	0,129		Chlorure —	0,359
— phosphorique	0,145		— sodium	5,546
Potassium	0,314		Phosphate —	0,271
Sodium	3.410		Soude	1,533
Phosphate de chaux	0,298		Phosphate de chaux	0,298
— magnésie	0,060		— magnésie	0,218
Oxygène	0,455			

TOTAL des composants inorganiques 8,585

1000 GRAMMES DE SÉRUM

Poids spécifique : 1,0292

	Eau	908,84
	Substances non volatiles à 120°	91,16
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Albumine, etc	82,59
	Composants inorganiques	8,57

COMPOSANTS INORGANIQUES

Chlore	3,565	=	Sulfate de potassium	0,283	
Acide sulfurique	0,130		Chlorure —	0,362	5,953
— phosphorique	0,146		— sodium	5,591	
Potassium	0,317		Phosphate —	0,273	
Sodium	3,438		Soude	1,545	
Phosphate de chaux	0,300		Phosphate de chaux	0,300	
— magnésie	0,220		— magnésie	0,220	
Oxygène	0,458				

TOTAL des composants inorganiques 8,574

Sang d'une femme de 30 ans.

1000 GRAMMES DE SANG

Poids spécifique : 1,503

	Globules	396,24
	Plasma	603,76
GLOBULES	Eau	272,56
	Substances non volatiles à 120°	123,68
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Hématine	9,99 (y compris 0,489 Fe).
	Caséine du sang, etc	113,14
	Composants inorganiques	3,55 (moins le fer).

COMPOSANTS INORGANIQUES

Chlore	0,643	=	Sulfate de potassium	0,062
Acide sulfurique	0,029		Chlorure de potassium	1,353
— phosphorique	0,362		Phosphate —	0,835
Potassium	1,412		Potasse	0,340
Sodium	0,648		Soude	0,874
Phosphate de chaux / — magnésie	0,086		Phosphate de chaux / — magnésie	0,086
Oxygène	0,370			

TOTAL des composants inorganiques (moins le fer) 3,550

PLASMA	Eau	551,99
	Substances non volatiles à 120°	51,77
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Fibrine	1,91
	Albumine, etc	44,79
	Composants inorganiques	5,07

COMPOSANTS INORGANIQUES				
Chlore	2,202	=	Sulfate de potassium	0,131
Acide sulfurique	0,060		Chlorure —	0,270
— phosphorique	0,144		— de sodium	3,417
Potassium	0,200		Phosphate de soude	0,267
Sodium	1,916		Soude	0,648
Phosphate de chaux / — magnésie	0,332		Phosphate de chaux / — magnésie	0,332
Oxygène	0,211			

Total des composants inorganiques 5,065

1000 GRAMMES DE GLOBULES

Poids spécifique : 1,0883

	Eau	687,88
	Substances non volatiles	312,12
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Hématine	18,48 (y compris 1,229 Fe).
	Caséine du sang, etc	284,68
	Composants inorganiques	8,96 (moins le fer).

COMPOSANTS INORGANIQUES				
Chlore	1.623	=	Sulfate de potassium	0,157
Acide sulfurique	0.072		Chlorure —	3,414
— phosphorique	0,913		Phosphate —	2,108
Potassium	3,565		Potasse	0.857
Sodium	1,635		Soude	2,205
Phosphate de chaux / — magnésie	0,218		Phosphate de chaux / — magnésie	0.218
Oxygène	0,933			

Total des composants inorganiques, moins le fer 8,959

1000 GRAMMES DE PLASMA

Poids spécifique : 1,0269

	Eau	914,25
	Substances non volatiles à 120°	85,75
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Fibrine	3,16
	Albumine, etc	74,20
	Composants inorganiques	8,39

COMPOSANTS INORGANIQUES				
Chlore	3,647	=	Sulfate de potassium	0,217
Acide sulfurique	0,100		Chlorure de potassium	0,447
— phosphorique	0,237		— sodium	5,659
Potassium	0,332		Phosphate de —	0,443
Sodium	3,173		Soude	1,074
Phosphate de chaux / — magnésie	0,550		Phosphate de chaux / — magnésie	0,550
Oxygène	0.351			

Total des composants inorganiques 8,390

1000 GRAMMES DE SÉRUM

Poids spécifique : 1,0261

	Eau	917,15
	Substances non volatiles à 120°	82,85
SUBSTANCES NON VOLATILES A 120°.	Albumine, etc	74,43
	Composants inorganiques	8,42

COMPOSANTS INORGANIQUES

Chlore	3,659	=	Sulfate de potassium	0,218	
Acide sulfurique	0,100		Chlorure —	0.448	6,125
— phosphorique	0,238		— sodium	5,677	
Potassium	0,333		Phosphate de sodium	0,444	
Sodium	3,183		Soude	1,077	
Phosphate de chaux / — magnésie	0,552		Phosphate de chaux / — magnésie	0,552	
Oxygène	0,351				
TOTAL des composants inorganiques				8,416	

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

A *l'état normal,* la composition chimique du plasma sanguin est remarquablement fixe. Les diverses conditions physiologiques qui interviennent à chaque instant, ne modifient cette composition que d'une façon très légère et très passagère.

La *digestion*, la *sudation*, n'apportent qu'un changement minime dans l'état chimique du sang.

REPAS. — Après les repas, Meige, Charvot [1], Chalvet ont constaté l'augmentation de la quantité d'*urée* du sang, dans des proportions correspondantes à l'urée de l'urine.

Picard [2], avec la méthode de Millon, a vu l'urée augmenter après les repas. Dans 2 cas il a trouvé :

Avant le repas	0,70 p. 1000.	— Après le repas	1,29 p. 1000.
—	0,26 —	—	1,14 —

Quinquaud [3] a trouvé dans le sang d'un chien les proportions suivantes :

Après 2 jours d'inanition	0,11 p. 1000.
1 heure après un repas de 157 grammes de viande	0,38 —
2 — —	0,44 —
4 — —	0,61 —
Le lendemain	0,18 —

[1] CHARVOT. Thèse de Paris, 1871.
[2] PICARD. Thèse de Strasbourg, 1856.
[3] QUINQUAUD, *Soc. de biologie*, 1884, p. 559.

Loeper [1] a vu l'urée du sang passer de 0,17 à 0,33 deux heures après le repas, tandis que la proportion du chlorure de sodium et de l'albumine restait identique. Galippe [2] a vu, après une nourriture carnée, deux fois plus d'urée dans le sang qu'après une nourriture ordinaire.

Un repas riche en matières grasses augmente fortement la teneur du sang en *graisse;* Röhrig [3] a vu la proportion de celle-ci devenir 10 et 20 fois plus considérable qu'à l'état de jeûne chez le chien.

Weintraud [4] a vu qu'une alimentation riche en nucléine (riz de veau), fait apparaître de l'acide urique dans le sang à la dose de 7 millig. pour 140 gr. de sang.

Ingestion et injection de liquides divers. — L'*ingestion* en grande quantité, de boissons représentant des solutions *hypotoniques* (eau, tisanes) en produit une dilution passagère du sang, caractérisée par une diminution de l'albumine parallèle à la diminution des globules rouges et un abaissement léger du taux du chlorure de sodium. Loeper a vu, chez un sujet qui avait ingéré deux litres de tisane en une heure, la quantité d'albumine du sérum tomber de 74 à 65 p. 1000. L'équilibre est bientôt réparé.

L'*injection* sous-cutanée ou intraveineuse de solutions *hypotoniques*, détermine un abaissement parallèle des substances du sérum (urée, chlorures, albumine) et du nombre des hématies. Le rétablissement du taux du chlorure de sodium et, avec lui, de l'équilibre de concentration moléculaire est le plus précoce ; vient ensuite celui de l'urée et de l'albumine ; en dernier lieu, celui des globules rouges.

Le retour à l'équilibre physico-chimique est imparfait ou très tardif, quand la fonction rénale est empêchée par la ligature des uretères.

L'*absorption* par voie digestive de solutions salines *hypertoniques* (solution concentrée de chlorure de sodium ou de sirop de glycose) produit tantôt une concentration du sang s'il y a eu dilution au niveau de l'intestin et effet purgatif, tantôt au contraire une dilution du sang s'il y a eu absorption au niveau de l'intestin et dilution dans le sang.

L'*injection* sous-cutanée ou intraveineuse d'une solution saline

[1] Loeper. Thèse Paris, 1903.

[2] Galippe. *Gazette médicale*, 1878.

[3] Röhrig. *Maly's Jahresber.*, t. IV, p. 113, 1874.

[4] Weintraud. *Deut. med. Woch.* 1895.

hypertonique produit une dilution du sang qui précède la polyurie et qui est beaucoup plus marquée qu'avec les injections isotoniques ou hypotoniques.

Ces diverses modifications physiologiques produites par ingestion ou injection de substances diverses sont minimes et passagères. Le sang se débarrasse très vite de l'excès de substances normales ou des substances étrangères qui le traversent.

Hamburger a vu que l'équilibre humoral sanguin se rétablissait avec rapidité quand on l'avait modifié par des injections de sérum artificiel hypertonique ou hypotonique.

Klikowicz [1] a vu que si on injecte du chlorure de sodium ou du sulfate de soude dans le sang, le sel passe immédiatement dans les tissus, avant même d'être éliminé par les urines, de sorte que quelques minutes après l'injection, on n'en retrouve plus de traces dans le sang. Puis, peu à peu, au fur et à mesure que les reins jouent leur rôle d'organes éliminateurs, les sels fixés sur les tissus repassent dans le sang pour être éliminés par les urines.

De même, Achard et Loeper ont vu que l'injection dans le sang de substances normales comme le chlorure de sodium, ou de substances étrangères comme les iodures, le ferrocyanure de K, le bleu de méthylène, l'albumine de l'œuf, est suivie d'une élimination rapide. Baylac est arrivé aux mêmes conclusions par l'étude de l'élimination du chlorure de sodium injecté dans le sang [2]. Charon et Briche [3], ne sont arrivés, par l'injection sous-cutanée de substances alcalines, qu'à modifier très passagèrement et très légèrement la réaction du sang.

La tendance du sang à conserver sa composition constante est particulièrement remarquable dans l'alimentation acide. Hoffmann, en nourrissant des pigeons exclusivement avec du jaune d'œuf acide, Salkowsky, Lassar, Walter, en faisant absorber des acides dilués d'une façon continue par des chiens et par des lapins ne sont jamais parvenus à modifier la réaction du sang.

[1] Klikowicz. Die Regelung des Salzmengen des Blutes. *Arch. f. Physiologie*, 1886.

[3] Baylac. De la teneur en chlorure de sodium des tissus et des divers liquides de l'organisme dans la pneumonie. *Congrès de Toulouse*, avril 1902.

[2] Charon et Briche. *Archives de neurologie*, 1897,

MÉCANISME RÉGULATEUR. — Achard et Loeper[1], ont bien mis en évidence le mécanisme qui préside au maintien de l'équilibre chimique du sang. Cet équilibre résulte d'une sorte de balancement qui s'établit sans cesse entre le sang et les tissus.

Les échanges osmotiques se font en tous points du réseau circulatoire, mais particulièrement au niveau des émonctoires, des reins, des poumons, des glandes intestinales, salivaires, du tissu conjonctif, etc. Ce sont donc les émonctoires qui jouent le principal rôle dans le maintien de la concentration du sérum. Parmi ces émonctoires, les uns, comme le rein, ont tendance à diminuer la concentration du sang, car ils lui enlèvent proportionnellement plus de molécules dissoutes que d'eau, la concentration moléculaire de l'urine étant plus élevée que celle du sérum ; d'autres, au contraire, comme le poumon, tendent à augmenter la concentration du sang, car ils éliminent proportionnellement plus d'eau que de substances dissoutes.

Quant aux échanges qui se font par osmose entre le sang et les sérosités interstitielles, le sens en est variable suivant les conditions physiologiques ; tantôt c'est un appel d'eau qui se fait des tissus vers le sang lorsque la concentration moléculaire du sang tend à s'élever, ainsi que Hallion et Carrion[2] l'ont réalisé expérimentalement en injectant une solution hypertonique de chlorure de sodium dans les vaisseaux ; tantôt au contraire, l'eau passe du sang dans les tissus interstitiels pour y dissoudre les substances accumulées, augmentant ainsi la quantité de lymphe et donnant naissance, dans les conditions pathologiques, aux œdèmes du tissu cellulaire. Cette théorie d'après laquelle les œdèmes au cours des néphrites devraient être considérés comme un procédé employé par l'organisme pour désintoxiquer le sang ne laisse pas d'être séduisante.

En tous cas les échanges osmotiques entre le sang et les tissus sont très actifs ; les substances introduites dans la circulation sanguine diffusent très rapidement dans les tissus. V. de Velde[3], a montré que le sérum antileucocidique et le sérum antityphique de

[1] ACHARD. Le mécanisme régulateur de la composition du sang. *Presse médicale*, 11 septembre 1901 ; — ACHARD et LOEPER. *Société de biologie*, 30 mars 1901.

[2] HALLION et CARRION. Sur la pathogénie de l'œdème. *Soc. de biologie*, 25 février 1899.

[3] V. DE VELDE. Passage du sérum des vaisseaux sanguins dans les tissus et les exsudats. *Presse médicale*, 3 janvier 1900.

cheval, introduits dans la circulation du lapin se retrouvent rapidement dans les exsudats et dans les œdèmes provoqués chez cet animal, ensuite qu'ils y atteignent une concentration aussi forte que dans le sang en circulation.

Achard et Loeper[1] ont vu que quand on fait ingérer 10 grammes de chlorure de sodium à un sujet ayant des œdèmes, une ascite, ou un hydrothorax, le chlorure de sodium augmente dans le sang et les sérosités, mais le sang se débarrasse vite de l'excès de chlorure qui persiste au contraire plusieurs jours dans les sérosités.

Les divers émonctoires peuvent se suppléer les uns les autres. Ainsi lorsque, par suite d'un état pathologique, la perméabilité rénale est diminuée, que le rein est pour ainsi dire fermé, les substances dissoutes dans le sang ne pouvant plus s'éliminer par les urines, s'accumulent dans les tissus : le sang se débarrasse par un autre procédé qu'à l'état normal des substances étrangères ou du trop plein de substances normales qu'il contient et sa composition chimique tend par ce moyen à redevenir normale. C'est ainsi que, dans les cas d'ictère, le rein devenant momentanément moins perméable, le pigment biliaire ne reste pas dans le sérum et s'accumule dans les tissus. De même Achard et Loeper[2] ont vu que, dans la pneumonie, l'insuffisance d'élimination des chlorures et de l'urée par les urines détermine une rétention relative de ces substances dans le sang ; celui-ci s'en débarrasse rapidement en les fixant dans les tissus, d'où elles seront ensuite éliminées au moment de la crise urinaire qui accompagne la défervescence de la pneumonie.

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES

§ Ier. — **Pertes sanguines.**

Les pertes de sang par hémorragie ou par saignées copieuses modifient l'équilibre chimique du sang ; certains éléments du plasma ne sont pas diminués, d'autres diminuent dans de fortes propor-

[1] Achard et Loeper. *Soc. de biologie*, 15 juin 1901.

[2] Id. Sur la rétention des chlorures dans l'organisme au cours de certains états morbides. *Soc. de biologie*, 23 mars 1901.

tions. Ainsi le chlorure de sodium ne diminue qu'à la suite de saignées abondantes et répétées.

L'urée s'abaisse notablement (de 0,88 à 0,41 après la quatrième saignée chez un lapin ; de 0,82 à 0,64 après la troisième saignée chez un autre, etc., [Loeper]).

L'albumine diminue fortement et proportionnellement à la diminution des hématies.

Le tableau suivant montre les modifications apportées au sang par des saignées répétées chez un lapin de 2100 grammes (Loeper) :

	Δ	NaCl	ALBUMINE	URÉE	HÉMATIES
1re saignée, 15 gr.	0,545	7	49	0,88	5.450.000
2e — 15 gr. (24 h. après).	0,56	7,20	35	0,71	4.100.000
3e — 15 —	0,555	7,30	30	0,69	3.250.000
4e — 15 —	0,57	6,20	27	0,41	2.700.000
5e — 15 —	0,56	6.20	25		2.400.000

La fibrine, par contre, est fort peu modifiée. Dans les anémies par hémorragies répétées, la fibrine peut diminuer à la longue ; mais il suffit d'une complication inflammatoire pour la faire augmenter de nouveau. Ainsi dans un cas de Andral et Gavarret, le sang d'une femme très anémiée par des métrorrhagies dues à un cancer utérin ne contenait plus que 1,8 p. 1000 de fibrine ; dans un second cas d'anémie semblable, mais avec complication fébrile, il y avait 5,6 p. 1000 de fibrine.

On sait d'ailleurs que les saignées répétées ont pour résultat de favoriser la coagulation du sang et que ce traitement a été employé contre les anévrismes.

Le glucose augmente dans le sang après une hémorragie rapide (Bernard, V. Mering).

§ II. — **Anémie**.

Andral et Gavarret résument ainsi les analyses chimiques du sang faites chez 9 chlorotiques.

1000 PARTIES DE SANG CONTIENNENT :

	EAU	MATIÈRES SOLIDES	FIBRINE	GLOBULES SECS	RÉSIDU SOLIDE DU SÉRUM
Maximum.......	868,7	181,3	3,6	95,7	100.9
Minimum.........	818,5	131,5	2,1	38,7	75,4
Moyenne..........	853,2	146,8	2,9	56,7	88

Becquerel et Rodier résument dans le tableau suivant l'analyse chimique du sang de 6 chlorotiques :

Densité du sang défibriné.	1045,8
Densité du sérum	1028,1
Eau	823,1
Matières solides	171,8
Fibrine	3,4
Graisses	1,5
Albumine	72,1
Globules secs	86,0
Matières extractives et sels	8,8

V. Jaksch a vu que le sang dans toutes les formes d'anémie (chloroses, anémies secondaires, leucémies), présente des altérations analogues : la proportion d'albumine, ainsi que le résidu sec du sang total s'abaissent, tandis que la proportion d'eau augmente ; de sorte que le rapport de l'albumine à l'eau au lieu d'être comme normalement $\frac{0,29}{1}$, atteint dans les cas extrêmes $\frac{0,09}{1}$: en résumé il y a surtout hydrémie et hypoalbuminémie. Il fait remarquer, par contre, que les variations de l'albumine du sérum sont très faibles ; même dans les cas d'anémie pernicieuse, l'albumine du sérum conserve un taux à peu près normal.

Erben[1] a vu que dans le sérum des chlorotiques la teneur en sérine et en globuline est normale, la teneur en fibrine est accrue, la proportion de graisse est augmentée ; la lécithine, diminuée dans le sérum, paraît accrue dans les hématies. Dans les cendres du sang, la quantité d'acide phosphorique, de potasse et de fer est moindre

[1] Erben. *Zeit. f. klin. Med.*, 1902, XLII, p. 302.

qu'à l'état normal tandis que la quantité de magnésie et de chaux est plus élevée.

Jolles [1], Dixon ont noté une diminution de l'albumine du sang chez les anémiques.

De très nombreuses recherches ont été faites sur la teneur en eau du sang total et du sérum chez les anémiques. De ces recherches et de celles de Askanazy [2], il résulte que la densité du sang et du sérum des chlorotiques sont ordinairement normales, ce qui se comprend aisément, car les auteurs désignent en général sous le nom de chlorose les anémies légères dans lesquelles l'hémoglobine est seule diminuée, tandis que le nombre des globules rouges reste normal ou à peu près. Par contre, dans les anémies secondaires graves, dans les anémies pernicieuses, on trouve, en général, une diminution du résidu sec du sang et même du sérum, en rapport avec l'intensité de l'anémie.

La dilution du sang total s'explique, en partie, par la destruction des globules rouges des sujets anémiques ; Grawitz admet aussi que chez certains sujets, chez les cancéreux et les tuberculeux fébriles par exemple, les substances toxiques secrétées par la tumeur ou par les microbes exercent sur les échanges entre le sang et la lymphe une action spéciale qui aboutit au passage de l'eau des tissus dans le sang. La dilution du sérum est peut-être due à une cause analogue. Limbeck et Pick [3] pensent, en outre, que dans les maladies chroniques anémiantes, la destruction générale des tissus produit un appauvrissement en albumine qui porte sur tous les tissus et en particulier sur le sérum dont l'état peut servir à mesurer le degré de cachexie du malade.

A. Robin [4] a recherché d'une façon indirecte la composition du plasma sanguin en se basant sur l'étude des urines. Suivant lui, le rapport du résidu minéral au résidu sec total des urines indiquerait la proportion de substances minérales soustraites à l'organisme et éliminées par l'urine et représenterait le *coefficient de déminéralisation plasmatique*.

[1] Jolles. *Münch. med. Woch.*, 23 septembre 1902.
[2] Askanazy. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1897, t. LIX, p. 385.
[3] Limbeck et Pick. *Prager medic. Woch.*, 1893, 12 et 13.
[4] A. Robin. L'anémie plasmatique. *Académie de médecine*, 16 déc. 1902.

Pour établir ce coefficient, il faut commencer par soumettre le sujet à un régime fixe, dans lequel on a pu calculer la teneur minérale des aliments. A l'état normal, le coefficient de déminéralisation varie dans d'étroites limites, de 0,28 à 0,33. Il s'élève à la première période de la tuberculose pulmonaire (0,40 à 0,45); dans le phosphorisme, dans certaines formes d'hémoglobinurie. L'élévation du coefficient indiquerait, suivant Robin, une « anémie plasmatique ». Malheureusement cette conception, très séduisante au premier abord, ne repose pas sur une étude comparative préalable des variations du coefficient et de la teneur en sels du plasma sanguin.

§ III. — Epanchements séreux.

L'équilibre chimique du sang est peu modifié par les épanchements séreux qui soustraient du sérum au sang. Le taux du chlorure de sodium et, partant, la concentration moléculaire ne sont pas changés.

Le taux de l'albumine totale s'abaisse dans le cas d'épanchements récidivants riches en albumine, il reste identique dans le cas d'épanchements pauvres en albumine.

La constance relative de l'équilibre chimique du sang dans ces conditions est à opposer aux variations rapides du nombre des globules rouges résultant de dilutions et de concentrations du sang.

§ IV. — Leucémie.

Le résidu sec du sang et du sérum des leucémiques est plus ou moins abaissé.

D'après Scherer, le sang contient dans la leucémie des bases xanthiques, des acides gras, de l'acide lactique. Kossel a trouvé dans le sang d'un leucémique 0,104 p. 100 d'hypoxanthine, tandis que le sang normal n'en contient que des traces. Ces bases xanthiques, aussi bien que la lécithine qui se trouve en excès dans le sang des leucémiques, sont les produits de dédoublement des nucléines des globules blancs; on les trouve accompagnées de proportions considérables d'acide phosphorique en combinaison organique. Kossel a

trouvé 51,6 d'acide phosphorique nucléinique pour 100 d'acide phosphorique total, tandis que le sang normal n'en contient que des traces.

L'acide urique, éliminé par l'urine des leucémiques en très grande quantité (jusqu'à 4 et 5 grammes par jour) n'a pas été trouvé dans le sang par Salkowski, Landwehr et Bockendahl, Salomon [1], etc. Körner seul l'a rencontré dans le sang provenant de la saignée d'un leucémique.

Le sang des leucémiques est très riche en peptones (V. Jaksch, Freund et Obermayer) ; il en peut contenir jusqu'à 12 p. 100, ce qui est en rapport avec la théorie de Hofmeister qui considère que le globule blanc sert au transport de la peptone ; Köttnitz a signalé la peptonurie comme symptôme de la leucémie splénique.

D'après Scherer et Gorup Besanez, le sang leucémique contient une substance analogue à la gélatine, capable de former une gelée par refroidissement.

Dans un cas de leucémie lymphatique, Prus a vu des cristaux de leucine dans le sang et dans l'urine.

Le sang, comme la rate et le foie des leucémiques, contient des cristaux de Charcot, semblables à ceux qu'on trouve dans les crachats des asthmatiques. Ces cristaux incolores, allongés, octaédiques sont considérés par Schreiner comme identiques à ceux que l'on obtient par dessication lente du sperme ; ils représenteraient une combinaison de l'acide phosphorique avec une base organique, la spermine ; Ladenburg et Abel les considèrent comme formés d'étylénimine ; pour la plupart des auteurs ce sont des cristaux de tyrosine.

Krüger a donné l'analyse suivante du sang d'un leucémique :

Densité du sang	1054,8
— sérum	1037,5
Résidu sec pour 100 parties de sang	18,63
— — sérum	11,90
Résidu des globules dans 100 parties de sang	10,82
Poids des globules dans 100 parties de sang	34,29
— du sérum —	65,71
Résidu sec de 100 parties de globules	31,55
Poids d'hémoglobine (en centièmes de la quantité normale)	0,53

[1] Lambling. *Encyclop. chimique de Fremy*, t. IX, Chimie organique, art. le Sang, p. 226.

§ V. — Cancer.

V. Jaksch [1], calculant l'azote total par la méthode de Kjehldahl, a trouvé dans l'anémie cancéreuse une diminution de l'albumine qui tombe au-dessous de 8,46 grammes et une augmentation importante de la quantité d'eau du sang qui s'éleve à 90,01 grammes pour 100 grammes de sang.

Grawitz [2], Strauer [3] ont vu que, dans la cachexie croissante des cancéreux, le nombre des globules, le poids spécifique et le résidu sec du sang s'abaissent progressivement ; le résidu sec du sérum diminue également et le sérum devient proportionnellement plus riche en eau ; ces résultats, concordant avec ceux de Stintzing et Gumprecht, sont en opposition avec les données de Hammerschlag qui avait au contraire trouvé une densité normale du sérum chez beaucoup de cancéreux cachectiques.

Ainsi, dans un cas de cancer de l'œsophage avec nutrition relativement bonne, Grawitz a vu :

Globules rouges	3 000 000
Résidu sec du sang	18,5 °/₀
— du sérum	8,96 —
Densité	1046,1

Un mois plus tard, la même malade ayant engraissé de 2 kilogr., présentait :

Globules rouges	2 500 000
Résidu sec du sang	17,98 °/₀
— du sérum	7,45 —
Densité	1040

A une période tardive du cancer, un peu avant la mort, la concentration du sang peut augmenter, surtout dans les cancers du cardia et de l'œsophage, qui empêchent l'absorption de liquide (Grawitz). Comme Leichtenstern et V. Noorden l'ont montré, il se produit alors un épaississement du sang dû à l'appauvrissement des tissus en eau ; la masse du sang est diminuée, en même temps que le sang est appauvri en matériaux solides : c'est l'oligémie sèche.

[1] V. Jaksch. Ein Beitrag z. Chemie des Blutes. *Verhandl. d. Kongress f. inn. Med.*, 1893.
[2] Grawitz. *Deut. med. Woch.*, 1893, nº 51.
[3] Strauer. *System. Blutunters. bei Schwindsücht. und Krebskrank.* In. Diss., Greifswald, 1893.

10

§ VI. — **Goutte. — Uricémie.**

On a attribué à l'excès d'acide urique dans le sang la goutte, la lithiase urinaire, et une série d'affections rentrant dans le cadre de l'arthritisme, de sorte que, pour certains médecins, arthritisme est devenu presque synonyme d'uricémie.

Garrod pensait avoir établi, en se basant d'une part sur le procédé du fil, d'autre part sur l'analyse des urines, l'augmentation de l'acide urique dans le sang des goutteux. Au lieu de traces comme à l'état normal, il y aurait de 0,025 à 0,275 p. 1000 d'acide urique. Mais, ainsi que nous l'avons dit plus haut, le procédé du fil est insuffisant à caractériser l'acide urique ; les analyses chimiques du sang n'ont pas montré l'acide urique plus abondant au cours des attaques de goutte que dans leur intervalle (Magnus Levy [1], Watson [2]). Seul Klemperer [3] a trouvé dans le sang des goutteux une certaine proportion d'acide urique (0,067 à 0,0915 p. 1000). Enfin, des analyses plus précises de l'urine, il ressort que l'excrétion de l'acide urique ne présente chez les goutteux, au moment de l'accès ou entre les accès, rien de bien caractéristique. De sorte qu'aujourd'hui la théorie de Garrod, sur la pathogénie de la goutte, est très battue en brèche.

L'uricémie n'est d'ailleurs pas spéciale à la goutte. V. Jaksch [4] a trouvé un excès d'acide urique dans le sang chez certains anémiques, chez des sujets atteints de néphrite, chez des dyspnéisants et au cours de certains états fébriles.

Quant à l'uricémie arthritique, son existence n'est que supposée et n'a jamais été prouvée directement.

§ VII. — **Diabètes sucrés. — Hyperglycémie.**

Le sang normal contient toujours une faible quantité de sucre (0,5 à 1,5 p. 1000). Par une alimentation riche en hydrates de carbone, cette quantité peut dépasser 3 p. 1000.

[1] Magnus Levy. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XXXVI, 1898, p. 366.
[2] Chalmers Watson. *Brit. med. Journ.*, 6 janvier 1900.
[3] Klemperer. *Deut. med. Woch*, 1895, n° 40.
[4] V. Jaksch. *Zeit. f. Heilkunde*, t. XI, 1890, p. 415.

A l'état pathologique, la proportion de glucose peut être modifiée. Dans l'urémie, le sang est presque complètement dépourvu de sucre. Dans d'autres affections, la proportion de glucose est augmentée, il y a *hyperglycémie*; chez les cancéreux, le glucose du sang atteint en moyenne 2 p. 1000. Chez les tuberculeux avancés, chez les sujets atteints d'une infection aiguë grave, il y a souvent un excès de glucose dans le sang, et parfois en même temps glycosurie.

Dans les *diabètes sucrés*, le glucose atteint 5 grammes et même 10 grammes par 1000 grammes de sang.

Il résulte des analyses de Pavy, que la quantité de sucre excrétée par l'urine est en rapport avec la quantité de sucre contenue dans le sang; V. Noorden est du même avis. Seegen, par contre, ne croit pas que la glycosurie soit proportionnelle à la glycémie. Il faut, en effet, tenir compte de ce que le filtre rénal est souvent altéré chez les diabétiques. Il y a des glycémies fortes avec glycosurie faible par imperméabilité rénale (Achard et Weil); inversement, il y a des glycosuries abondantes sans hyperglycémie, dues à une perméabilité rénale exagérée pour le sucre, comme dans le diabète phloridzique.

Le sang des diabétiques présente encore d'autres caractères. La proportion de *graisse* serait augmentée; Naunyn en a trouvé 5,5 p. 1000 et Lecanu 117 p. 1000. On a voulu faire jouer un rôle à cette lipémie dans la production du coma diabétique.

L'acidité du sang est augmentée, ce qui tient à l'accumulation de *principes acides*, résultant de la désassimilation des éléments azotés. Les uns sont des acides minéraux, sulfurique et phosphorique, les autres sont des acides organiques, acides gras inférieurs, acide acétylacétique, lactique et β oxybutyrique.

Ces acides se trouvent en très grande quantité dans le sang. Hugounenq a retiré du sang d'un diabétique 4 gr. 27 p. 1000 d'acide β oxybutyrique; il est probable que le sang peut en contenir des proportions encore plus considérables, car on en retrouve souvent 30 à 50 grammes par jour dans l'urine; et dans un cas, Külz a pu en extraire 226 gr. 5 de l'urine des 24 heures. Il en est de même pour l'acide acétylacétique, dont le produit de dédoublement, l'acétone,

se trouve souvent dans l'urine des diabétiques à la dose de 2 grammes à 10 grammes par jour. Aussi, considérant les analogies de l'intoxication acide chez les animaux avec le coma diabétique, a-t-on attribué cet accident à une intoxication par l'accumulation d'acides dans le sang.

Dans le *diabète azoturique*, Loeper a constaté une augmentation de la proportion d'urée dans le sérum sanguin. Dans 3 cas il a vu 0,90, 1,04, et 1,70 d'urée p. 1000 de sérum. La proportion d'urée retenue augmente avec la privation de boissons; elle diminue avec l'ingestion de liquides, parce qu'il se fait alors une dilution du sang, suivie de polyurie. Inversement à cette augmentation de l'urée, le taux du chlorure de sodium est abaissé au-dessous de la normale.

§ VIII. — **Lipémie.**

La lipémie ou excès de graisse dans le sang s'observe dans diverses circonstances :

Physiologiquement. Pendant la digestion, surtout après un repas riche en graisse, la quantité de graisse augmente dans le sang. La lipémie se verrait aussi chez l'enfant au sein, chez la femme enceinte, après la suppression des règles.

Pathologiquement. La lipémie a été notée dans l'alcoolisme chronique, le diabète sucré, les infections, l'empoisonnement par le phosphore, par l'oxyde de carbone, etc. Elle se montre souvent après les blessures des vaisseaux sanguins qui irriguent des tissus graisseux et après les fractures des os longs.

Chez les *obèses*, Cantani, Kisch ont signalé une augmentation de la graisse du sang ; la quantité peut en être doublée ou triplée ; mais ces résultats ont besoin d'être confirmés, car, ainsi que V. Noorden le fait remarquer, on n'a pas tenu compte des variations physiologiques apportées par l'alimentation.

Le rapport entre la quantité de graisse et l'aspect opalescent ou lactescent du sérum n'a pas encore été établi d'une façon précise.

§ IX. — Maladies infectieuses.

Les infections n'agissent pas de la même façon sur les divers éléments du plasma.

Fibrine. — Andral et Gavarret, Becquerel et Rodier ont bien établi la division des maladies infectieuses en deux classes : les premières augmentant la fibrine du sang, les secondes, au contraire, la diminuant.

1° A la première catégorie appartiennent les maladies aiguës de type inflammatoire, les phlegmasies, au premier rang desquelles se placent le rhumatisme articulaire aigu et la pneumonie. Dans ces maladies, la proportion de fibrine atteint jusqu'à 10 p. 1000. L'augmentation de la fibrine est progressive ; chez un cheval atteint de pneumonie, Andral, Gavarret et Delafond ont constaté par des saignées successives que la quantité de fibrine, d'abord stationnaire, s'élevait ensuite fortement : de 3 gr. 1 p. 1000 à la première saignée, elle atteignait 7 gr. 6 à la septième. La tuberculose pulmonaire à certaines périodes de son évolution, la pleurésie sérofibrineuse aiguë, l'amygdalite aiguë, la bronchite capillaire aiguë produisent aussi une augmentation de fibrine, mais moins considérable.

2° La fibrine est, au contraire, diminuée dans la fièvre typhoïde, le typhus, la peste, la fièvre jaune, la fièvre paludéenne et les fièvres éruptives.

Dans la fièvre typhoïde, par exemple, la quantité de fibrine varie de 1 à 3 gr. 7 p. 1000 ; elle s'abaisse d'autant plus que la maladie est plus grave ; quand on trouve chez un typhique une proportion élevée de fibrine, c'est qu'il s'est produit une phlegmasie intercurrente.

La fibrine est aussi diminuée chez les sujets atteints de congestion ou d'hémorragie cérébrale ; chez les individus soumis à une alimentation malsaine, insuffisante, chez les scorbutiques.

Albumine du sérum. — L'albumine du sérum se comporte à peu près de même que les globules rouges. Peu diminuée pendant le cours de la maladie, elle diminue principalement au moment de

la crise, parce qu'il se fait alors une dilution du sang. Sa diminution est surtout marquée dans les maladies de longue durée, dans la fièvre typhoïde plus que dans la pneumonie. Il y a là une évolution comparable à celle que nous verrons pour le nombre des globules rouges, ce qui tient à ce que les variations de l'albumine et celles des globules rouges résultent d'une même cause, la dilution du sang. Cette dilution du sang serait, pour Grawitz, expliquée par les propriétés des sécrétions microbiennes qui modifient les échanges osmotiques et attirent dans le sang l'eau des tissus.

Dans le choléra, infection qui s'accompagne de déperditions aqueuses et salines abondantes par l'intestin, le sang subit au début une concentration marquée : il présente alors une augmentation relative des matières organiques et surtout des albuminoïdes du sérum ainsi qu'une élévation du nombre des globules rouges. Plus tard, quand la maladie guérit, ces éléments diminuent, par suite de la dilution du sang (Schmidt).

Dans les infections chroniques, la diminution de l'albumine du sérum serait en rapport, suivant Askanazy, avec la destruction générale des albumines sous l'influence de la fièvre.

Glucose. — Le *glucose* et les substances réduisant la liqueur de Fehling (Loeper), la *cholestérine* (Becquerel et Rodier) augmentent au cours des maladies infectieuses.

L'augmentation du glucose est surtout marquée dans les cas mortels. Ainsi, dans 7 cas de pneumonie curable, Loeper a trouvé de 1 gr. 11 à 1 gr. 77 de sucre dans le sang ; dans 4 cas de pneumonie mortelle, il a trouvé 2 gr. 10 à 3 gr. 10 de sucre, en même temps qu'une certaine glycosurie.

L'augmentation du glucose dans le sang se voit aussi chez les tuberculeux arrivés à la période ultime, et s'accompagne souvent de glycosurie. L'étude de la glycémie dans les infections posséderait donc une véritable valeur pronostique.

Cette augmentation du glucose dans le sang est sans doute en rapport avec la diminution du ferment glycolytique ; nous verrons plus loin que Achard et Clerc ont montré la diminution des ferments du sang en rapport avec la gravité de la maladie.

Chlorure de sodium. — Le taux du chlorure de sodium est, suivant les classiques, assez fixe dans les maladies phlegmasiques, mais s'abaisse dans les pleurésies et dans les maladies infectieuses prolongées (Gautier, V. Limbeck). Suivant Loeper, il reste à peu près constant dans toutes les maladies infectieuses (6 gr. 25 à 6 gr. 30 pour 1000 de sérum) et maintient assez fixe la concentration moléculaire du sérum.

Cependant, suivant Schmidt, dans le choléra, où le chlorure de sodium est éliminé en grande quantité par l'intestin, il y aurait une véritable diminution dans le sang.

Urée. — L'urée et les substances réductibles par l'hypobromite de soude sont quelquefois diminuées, habituellement augmentées au cours de la maladie. Dans la pneumonie, Picard a trouvé une moyenne de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 d'urée p. 1000, Yvon 0 gr. 52 p. 1000 ; Meige a trouvé jusqu'à 0 gr. 70 et 1 gr. 48 ; les chiffres élevés correspondent presque tous à des cas mortels. Dans 5 cas de fièvre typhoïde, Loeper a vu l'urée varier de 0 gr. 42 à 0 gr. 63 p. 1000.

Le sang des cholériques contient des proportions souvent considérables d'urée, jusqu'à 2,43 (Voit) [1] et 3,60 p. 1000 (Chalvet).

L'urée augmente dans la phase qui précède la crise urinaire ; ainsi dans la pneumonie, Loeper l'a vue passer de 0,25 au 9e jour, à 0,55 au 10e jour qui était le lendemain de la défervescence. Dans un cas de dothiénenthérie, l'urée est passée de 0,36 à la période d'état, à 0,82 au commencement de la défervescence. A la suite de cette augmentation qui précède la crise urinaire, l'urée tombe souvent au-dessous du taux normal dans le sérum.

Mécanisme des variations. — Les études de Achard et Loeper ont permis de saisir le mécanisme des variations chimiques du plasma sanguin dans les infections. Pendant le cours de la maladie, les émonctoires comme le rein, l'intestin, les glandes sudoripares, etc., fonctionnent d'une façon insuffisante et les diverses sécrétions et excrétions sont diminuées : l'étude de l'élimination provoquée du bleu de méthylène, de l'iodure de potassium et du chlorure de

[1] Voit, *Zeit. f. Biologie*, 1868, t. IV, p. 140.

sodium démontre pleinement cette insuffisance éliminatrice. Il en résulte une rétention des produits de déchet de l'organisme ; ceux-ci s'accumulent d'abord dans le sang ; mais très rapidement, le sang se débarrasse des chlorures, de l'urée, et des divers principes toxiques en les cédant à la lymphe interstitielle des tissus où ils restent fixés jusqu'à la fin de la maladie.

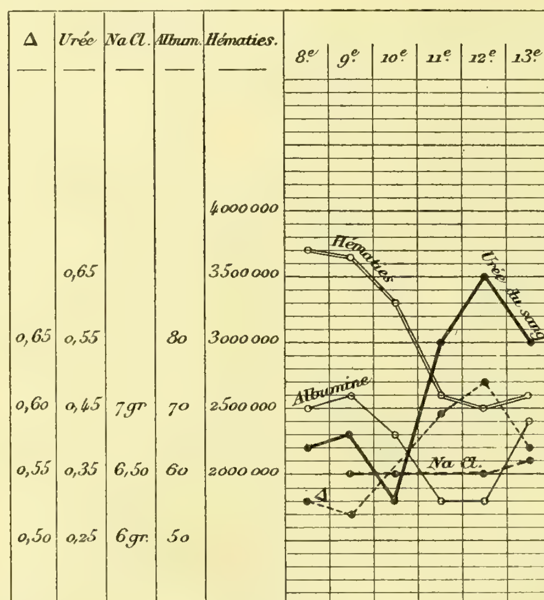


Fig. 28. — Phénomènes hématologiques précritiques à la période terminale (8e à 13e jour d'une pneumonie). Hypoalbuminose et hypoglobulie, hyperconcentration, hyperazotémie, fixité du NaCl (Loeper).

A la phase critique, les principes chimiques fixés sur les tissus repassent dans la circulation, de sorte que le sang subit à ce moment une concentration : l'urée, l'acide urique, les substances toxiques augmentent dans le sérum ; le chlorure de sodium n'est pas augmenté proportionnellement mais il l'est en réalité, car la masse du sang augmente à ce moment, ainsi que le prouvent l'abaissement brusque de l'albumine et des globules rouges qui marquent une dilution du sang ; parallèlement la concentration moléculaire du sérum s'élève.

Mais cette crise hématique qui précède immédiatement la crise des émonctoires, est très passagère. L'équilibre chimique du sang se rétablit rapidement, grâce au fonctionnement des glandes rénales, sudorales, etc., qui débarrassent le sang des principes en excès. La

crise urinaire est marquée par l'élimination d'une urine plus abondante, plus riche en chlorures, en urée, souvent plus dense, parfois plus toxique ; l'élimination des substances toxiques est la première en date, puis vient celle de l'urée, enfin celle des chlorures [1].

§ X. — Asystolie.

Chez les sujets en état d'asystolie, la composition chimique du sérum est modifiée.

Le chlorure de sodium varie peu ; cependant il paraît légèrement augmenté. Sur les 13 cas de Loeper, la moyenne des chlorures était

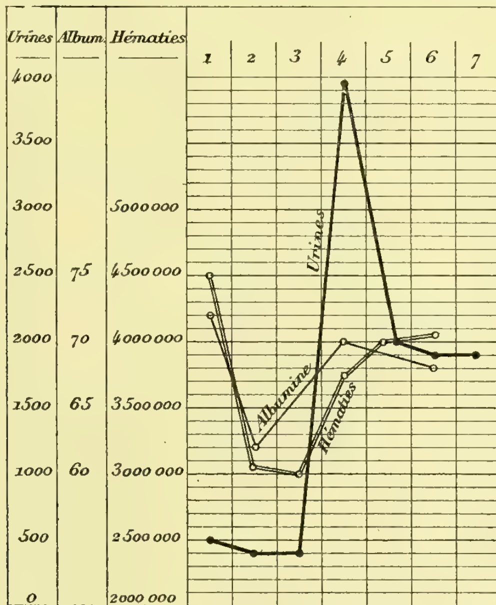


Fig. 29. — N° 9 Sandras. Asystolie mitrale œdémateuse. Hypoglobulie et hypoalbuminose précédant la polyurie critique (Loeper).

de 6 gr. 80 ; 8 fois le chiffre était supérieur à la normale, 5 fois il était normal. La teneur en urée augmente notablement ; Loeper a trouvé de 0 gr. 44 à 0 gr. 95 par litre de sérum. Parallèlement, la concentration moléculaire est souvent augmentée. L'accumulation de ces principes chimiques dans le sérum est en rapport avec le fonctionnement insuffisant des émonctoires chez les asystoliques.

[1] M. Loeper. *Mécanisme régulateur de la composition du sang.* Thèse Paris, 1903.

L'état chimique du sang est en rapport avec la présence ou l'absence des œdèmes[1].

L'albumine du sérum, de même que le nombre des globules rouges, est diminuée dans les asystolies sans œdèmes ; elle est augmentée au contraire dans les asystolies œdémateuses, ce qui tient à des questions de dilution ou de concentration sanguine par osmose.

Chez un asystolique, l'albumine et les globules rouges augmentent au moment où se produisent les œdèmes.

Au moment de la résorption des œdèmes et de la crise urinaire qui marque la fin de l'asystolie, des phénomènes inverses se produisent. L'urine élimine en très grande quantité les substances retenues dans le sérum et dans les tissus, durant le cours de l'asystolie. Le sang qui est l'intermédiaire entre les tissus et l'extérieur subit de nouvelles modifications. L'urée accumulée dans le sérum diminue immédiatement. Seuls le taux du chlorure de sodium et la concentration moléculaire restent invariables, preuve que les chlorures éliminés à cette période par les urines viennent des tissus et non du sang. Une partie de l'eau des œdèmes repasse dans le sang, de sorte que celui-ci est dilué et qu'on observe une diminution de l'albumine et du nombre des globules rouges.

§ XI. — **Néphropathies.**

Les troubles de la fonction rénale retentissent fortement sur l'équilibre chimique du sang. Les modifications apportées à cet équilibre sont très diverses et très difficiles à étudier dans leur rapport avec la clinique, car elles résultent de processus multiples et complexes.

Le rein étant un filtre de nature particulière placé sur le trajet de la circulation sanguine, on comprend que la condition qui a le plus

[1] Le défaut d'élimination des sels chez les asystoliques œdémateux, l'élimination abondante des sels par les urines au moment où disparaissent les œdèmes, l'augmentation des œdèmes par ingestion de NaCl ont fait admettre à Achard et Loeper que la rétention des diverses matières salines est la cause des œdèmes asystoliques. Merklen (*Soc. méd. des hôpitaux*, 19 juin 1903), s'appuyant sur l'élimination abondante des chlorures qui se fait à la période critique des asystolies œdémateuses, admet que chez les cardiaques la production des œdèmes est en relation avec la rétention des chlorures. Les œdèmes des cardiaques paraissent donc avoir une pathogénie analogue à celle que nous indiquerons plus loin pour les œdèmes brightiques.

d'influence sur la composition du sang, est l'état de la perméabilité rénale. Aussi devrons-nous étudier d'abord les altérations du sang produites par la ligature expérimentale des reins et par l'anurie pathologique, qui représentent les cas les plus simples. Puis, nous étudierons le sang dans les néphrites interstitielles et parenchymateuses, ces termes n'étant pas pris dans leur sens anatomique, mais dans leur signification consacrée par la clinique.

Ligature des pédicules rénaux ou des uretères. — Claude Bernard et Barreswill, Gréhant[1], Meige[2], avaient déjà, dans ces conditions, observé l'accumulation de l'*urée* dans le sang. Yvon a vu sa proportion s'élever à 4,25 p. 1000. Il résulte aussi des expériences de Loeper que l'urée et les substances décomposables par l'hypobromite à froid augmentent; l'augmentation est surtout marquée dans les premières 24 heures; dans la suite, le taux de l'urée diminue, tout en restant notablement au-dessus de la normale.

L'une des expériences de Loeper, chez un lapin, a montré que le taux de l'urée était :

Avant la ligature du pédicule rénal	0,42 p. 1000
3 heures après	2,45 —
24 —	1,43 —
48 —	1,02 —

Le *chlorure de sodium* reste en proportion constante ou n'augmente que très légèrement.

La proportion de l'*albumine* du sérum diminue après deux à trois jours, en même temps que le chiffre des globules rouges s'abaisse.

Ces altérations peuvent s'expliquer par une rétention des substances dissoutes dans le sang, d'où la concentration moléculaire plus élevée du sérum. Mais l'équilibre osmotique rompu tend bientôt à se rétablir : d'une part, le chlorure de sodium non éliminé par le rein, se fixe sur les tissus; d'autre part, la lymphe interstitielle est attirée vers le sang et augmente la masse sanguine, d'où une dilution du sang qui se traduit par une diminution de l'urée accumulée, du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine.

Le tableau suivant met en évidence les altérations du sang après la ligature des deux pédicules du rein chez un lapin :

[1] Gréhant et Quinquaud. *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. XCIX, p. 383.
[2] Meige. Thèse de Paris, 1885.

	GLOB. ROUGES	ALBUMINE	CHLORURES	Δ	URÉE
Avant la ligature...	5.090.000	60 gr. p. 1000	6 gr. p. 1000	— 0°,54	0 gr. 50
3 heures après.	4.200.000	57 —	6 10 —	— 0°,575	2
24 —	3.200.000	51 —	6 —	— 0°,595	3
48 —	3.200.000	48 —	6 —	— 0°,605	1 90
72 —	»	48 —	»	»	1 90

Les modifications chimiques du sang qui se produisent dans ces conditions sont dues à l'insuffisance des autres émonctoires pour suppléer le rein : une partie de l'eau, de l'urée et des chlorures

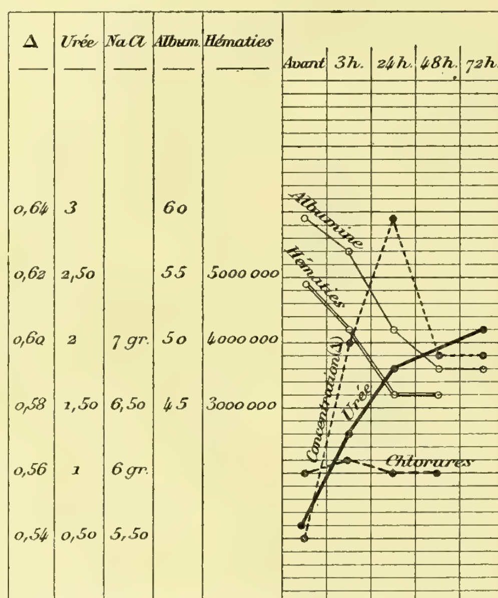


Fig. 30. — Variations de l'équilibre physico-chimique du sérum et de l'équilibre cellulaire du sang après ligature des deux pédicules du rein (Loeper).

retenus, s'élimine par l'intestin, par la salive, par le poumon. Mais la suppléance étant imparfaite, le sérum ne revient pas à sa composition normale, et quand on injecte, ainsi que l'a fait Loeper, des substances étrangères (ferrocyanure de potassium) dans la circulation, le sang ne s'en débarrasse pas aussi rapidement qu'à l'état normal.

Anurie. — Chez l'homme, dans les cas d'imperméabilité rénale

absolue (anurie par compression, par calcul, par hystérie), la composition chimique du sérum sanguin subit des modifications comparables, mais non identiques, à celles que nous venons d'indiquer chez les animaux dont on a lié les reins.

Le taux du chlorure de sodium s'abaisse. Celui de l'urée augmente ; Loeper a trouvé jusqu'à 3 gr. 10 p. 1000 dans un cas de cancer de l'utérus avec compression uretérale. Ces deux modifications inverses se compensant l'une l'autre, la concentration moléculaire de sérum reste à peu près normale.

La quantité d'albumine et le nombre des globules rouges diminuent, ce qui indique une dilution du sang.

Ici encore, l'équilibre hématique se rétablit, mais, d'une façon imparfaite, grâce au fonctionnement des divers émonctoires qui suppléent le rein insuffisant. La salive, les vomissements, contiennent de l'urée; l'iodure absorbé se retrouve aussi dans ces diverses sécrétions et excrétions ; une partie s'accumule dans les tissus.

Urémie. — Le sang des urémiques est, en général, très concentré, et les substances salines organiques et inorganiques s'y trouvent accumulées en forte proportion.

L'examen chimique, aussi bien que l'étude des rapports établis par Koranyi et par Kovesi et Suranyi, montre que la rétention porte principalement sur les molécules organiques.

L'*urée* s'y trouve souvent en proportion forte (1 à 2 p. 1000 et parfois jusqu'à 3 et même 8 p. 1000). Le taux de l'urée du sérum est inversement proportionnel au taux de l'urée urinaire. Pourtant, on est assez souvent étonné de ne pas trouver une proportion plus forte d'urée dans le sang des urémiques que dans le sang des sujets atteints de néphrite interstitielle à la phase de tolérance; c'est sans doute qu'à la période terminale des néphrites la fonction uréogénique du foie diminue.

Strauss a montré par des analyses chimiques précises l'augmentation de l'*azote ammoniacal* dans le sang des urémiques; pour 1000 parties de sérum, il a trouvé :

Dans l'urémie de la néphrite interstitielle................	0,055	d'azote ammoniacal.
Dans l'urémie de la néphrite parenchymateuse..........	0,082	—
Dans l'urémie par compression urétérale.................	0,130	—

Ce sont-là des chiffres supérieurs au chiffre normal qui est, suivant Strauss, de 0,014 p. 1000, et même à la proportion trouvée au cours des néphrites sans urémie.

L'*acide urique* augmente aussi dans le sang des urémiques.

Felz et Ritter [1], Astaschewsky [2], d'Espine [3], ont vu une accumulation des *sels de potassium* dans le sang des urémiques ; par contre Horbaczewsky, Bruner, ont trouvé leur proportion diminuée.

De tout temps on a attribué à une intoxication par rétention les phénomènes urémiques ; mais on ne s'entend pas sur la nature des substances toxiques. Les auteurs ont incriminé successivement l'urée, l'ammoniaque, les sels de potasse, la créatinine, etc. L'irrégularité des résultats que nous avons indiqués ci-dessus, l'impossibilité de reproduire les phénomènes morbides au moyen des substances incriminées ne permettent pas d'attribuer l'urémie à la rétention de l'une de ces substances en particulier.

Néphrite interstitielle. — Dans l'évolution de la néphrite interstitielle, on peut distinguer deux périodes : une période de compensation, et une période de dilatation du cœur.

1° *Période de compensation.* — A cette période, l'hypertrophie du cœur compense les troubles circulatoires amenés par la sclérose rénale ; il y a polyurie avec ou sans albuminurie légère.

Le plus souvent, suivant Grawitz, il n'y aurait pas, à cette période, d'altération de la concentration du sang total ni de celle du sérum, ni de modification du nombre des globules rouges.

Si les modifications chimiques du sang sont peu appréciables, c'est que l'organisme tend par des moyens divers à rétablir son équilibre de composition : la rétention relative des produits insuffisamment éliminés par le rein imperméable a une tendance à concentrer le sérum, d'où une fixation d'eau venant de l'extérieur sur les tissus et sur le sang, une dilution légère du sang, en partie compensée par la polyurie, une augmentation de la masse sanguine qui se traduit par l'hypertension artérielle et l'hypertrophie du cœur [4].

[1] Felz et Ritter. *De l'urémie expérimentale*, Paris, 1881.
[2] Astaschewsky. *St-Petersburger, med. Woch.*, 1881, n° 27.
[3] D'Espine. *Revue de médecine.* 1884, p. 689.
[4] Strauss. *Die chron. Nierenentzünd. in ihr. Einwirk. auf die Blutflussigkeit*, Berlin, 1902.

Cependant il résulte des analyses de Strauss que la proportion des diverses substances dissoutes dans le plasma est augmentée chez les néphroscléreux :

L'*urée* s'y trouve dans la proportion de 0,5-1,16, en moyenne 0,8 p. 1000 de sérum, au lieu de 0,20-0,35 p. 1000, qui est la proportion normale.

L'*acide urique* qui n'est pas décelable dans le sérum normal, se retrouve dans le sérum des néphroscléreux à la dose de 0,029 p. 1000.

L'*azote ammoniacal* atteint le chiffre de 0,052 p. 1000.

La proportion du *sucre* est augmentée.

La proportion de *chlorure de sodium* est peu modifiée et, en tous cas, ne subit pas de variations dans un sens déterminé.

L'*azote albuminoïde* varie de 9,80-14,68 p. 1000 ; ses variations sont plus étendues qu'à l'état normal (11-13 p. 1000) ; mais elles se font tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre.

Lorsque l'urémie survient, les modifications préexistantes s'exagèrent.

En résumé, on voit que les substances destinées à être excrétées sont retenues partiellement et augmentent dans le sang. La rétention porte principalement sur l'urée, tandis que le chlorure de sodium varie très peu. L'albumine est en proportion variable, inférieure ou supérieure à la normale ; ses variations sont en rapport sans doute avec l'état de dilution du sang.

2° *Période de dilatation du cœur.* — A une période plus avancée de la néphrite interstitielle, quand le cœur, malgré son hypertrophie, est devenu insuffisant, quand les œdèmes apparaissent, il se produit d'importantes modifications chimiques du sang, analogues à celles qu'on voit chez les cardiaques. La dilution du sang peut alors devenir très considérable.

Néphrite parenchymateuse. — Si l'étude du sang dans la néphrite interstitielle nous a menés à des résultats assez concordants, il n'en est plus de même dans les néphrites parenchymateuses, dont le type clinique est beaucoup moins nettement délimité. Il existe bien une formule générale de l'état chimique du sang dans les néphrites parenchymateuses, mais on est exposé à rencontrer des cas qui pré-

sentent une formule différente, bien que l'évolution clinique semble devoir cependant les faire rentrer dans ce même groupe.

La plupart des auteurs admettent que le sang est dilué dans la néphrite parenchymateuse. Bright, en 1827, avait indiqué, d'après des recherches de Bostock, que le sérum des néphritiques est très dilué ; dans un de ses cas la densité du sérum était tombée à 1013. Christison, Bartels, Martin Solon, Gregory, Rayer, Popp, ont constaté en général la même déperdition du sérum en principes solides et le même abaissement de la densité du sérum des brightiques.

Les observations précitées ont été recueillies à cette époque où l'on ne faisait pas la distinction entre la néphrite parenchymateuse et la néphrite interstitielle ; mais les auteurs parlent de néphrites albuminuriques qui correspondent à la forme clinique que nous qualifions aujourd'hui de parenchymateuse.

L'abaissement de la densité du sérum tient à la diminution de certains principes du sang, en particulier de l'albumine ; mais la diminution ne porte pas en bloc sur toutes les substances dissoutes ; des recherches récentes ont montré que les substances salines étaient en général augmentées dans le sang.

La quantité d'*albumine* du sérum diminue dans des proportions souvent considérables, ainsi qu'il résulte des analyses de Andral et Gavarret, de Becquerel et Rodier; dans un cas de ces derniers auteurs, la proportion d'eau du sérum dépassait 93,59 p. 100.

Strauss a montré par des analyses nombreuses que l'albumine diminue de moitié environ dans le sérum des sujets atteints de néphrite parenchymateuse ; l'Az albuminoïde atteint 4,75 à 7,88 p. 1000, au lieu de 11 à 13 qui est la proportion normale.

V. Jaksch seul est d'une opinion contraire et prétend avoir trouvé le sérum plus riche que normalement en albumine dans des cas de néphrite avec œdèmes abondants ; mais Grawitz fait remarquer l'erreur de V. Jaksch qui consiste à attribuer à l'albumine tout l'azote du sérum, sans tenir compte de l'urée.

Par contre, les autres matières azotées du sérum, au lieu de subir une diminution sont, d'après Strauss, en plus forte proportion qu'à l'état normal.

L'*urée* atteint 0,25-1,5, en moyenne 0,3 p. 1000 dans le sérum, quantité qui est supérieure à la normale (0,20-0,35).

L'*acide urique* se retrouve dans le sérum dans la proportion de 0,009 p. 1000, tandis qu'il n'est pas décelable dans le sang normal.

Il ressort des analyses de Strauss que toutes les substances minérales et organiques du sérum, exception faite pour l'albumine, se retrouvent dans le sérum de tout sujet atteint de néphrite chronique parenchymateuse ou interstitielle en plus grande quantité qu'à l'état normal, et qu'à toute néphrite chronique correspond un certain degré de rétention. Mais ces substances sont relativement moins augmentées au cours de néphrites parenchymateuses que des néphrites interstitielles. Nous même, dans un cas de néphrite amyloïde à rein perméable chez un tuberculeux, avons vu le sérum présenter une diminution progressive de sa concentration et de sa richesse en principes organiques (29,18 p. 1000), tandis que sa teneur en principes minéraux restait au-dessus de la normale.

Si cet état du sang se rencontre le plus souvent dans les néphrites parenchymateuses, il y a cependant quelques exceptions. Strauss, qui a vu ces cas, les range dans une catégorie spéciale de néphrites mixtes. Nous même, dans un cas de néphrite subaiguë avec oligurie, œdèmes, albuminurie abondante et perméabilité rénale au bleu diminuée, que nous avons étudié avec L. Bernard et H. Labbé, avons vu le sérum fortement concentré, l'enrichissement portant principalement sur les matières organiques.

Rapport entre l'état du sang et des urines dans les néphrites. — La constitution chimique du sang dans les néphrites est principalement en rapport avec l'état de la fonction rénale ; l'état du sang dépend de la perméabilité du rein.

Albumine. — La quantité d'albumine du sang varie en raison inverse de l'albuminurie.

La diminution de l'albumine du sang ne doit pas s'entendre dans le sens de l'albumine du sang total, mais seulement de l'albumine du sérum : en effet, il peut y avoir diminution relative de l'albumine du sang total, par suite d'une simple dilution de celui-ci, sans que pour cela l'albumine du sérum ait diminué.

C'est surtout dans les néphrites avec grosse albuminurie qu'on a trouvé le sang très appauvri en albumine. L'albumine du sérum

diminue d'autant plus que l'albuminurie est plus abondante et plus ancienne. Andral et Gavarret ont vu, dans un cas, la quantité d'albumine du sérum très diminuée, remonter à la normale après cessation de l'albuminurie. Becquerel et Rodier, Frerichs, Biernacki, Dieballa, Askanazy, Loeper, aboutissent aux mêmes conclusions. Seul Hammerschlag [1] est d'un avis contraire ; pour lui, le sérum reste à peu près normal, même si l'albuminurie est abondante, dans les néphrites sans œdèmes ; la dilution du sérum serait en rapport seulement avec les œdèmes.

Substances salines. — La quantité des substances cristalloïdes du sérum sanguin est réglée par l'élimination rénale. La quantité de ces substances dans le sang est inversement proportionnelle à celle qu'on trouve dans l'urine.

La rétention ne porte pas d'ailleurs en bloc sur toutes les substances cristalloïdes ; l'élimination rénale est capricieuse, élective, de sorte qu'on ne peut, du mode d'élimination de l'une de ces substances, conclure au mode d'élimination des autres, et dire d'une façon générale que le rein est ou n'est pas perméable. Ainsi, Loeper a montré qu'il y a des néphrites scléreuses où les matériaux achlorés et l'urée sont éliminés en faible quantité, tandis que le chlorure de sodium est fortement éliminé. Les travaux de Claude, de Widal ont bien établi que le chlorure de sodium est éliminé d'une façon insuffisante par certains reins. On sait aussi que la perméabilité du rein au bleu de méthylène ne concorde pas toujours avec la perméabilité pour d'autres substances, par exemple, pour l'iodure de potassium.

Rapport entre l'état du sang et les œdèmes. — Les modifications les plus considérables du sang se voient dans les néphrites avec grands œdèmes.

La plupart des auteurs ont admis un rapport entre l'abondance des œdèmes et la dilution du sang ou du sérum. Christison, dans les néphrites avec hydropisie, a trouvé la densité du sérum abaissée généralement au-dessous de 1022, quelquefois à 1019 ; dans un de

[1] Hammerschlag. *Zeit. f. klin. Med.*, 1892, t. XXI.

ses cas, il n'y avait plus que 6,1 p. 100 de résidu sec. Martin Solon, Gregory, Rayer, Popp ont observé la même dilution du sérum. Frerichs admet que l'hydropisie s'accompagne beaucoup plus rapidement que l'albuminurie seule, d'une dilution du sang. Stintzing et Gumprecht [1], Biernacki [2] ont noté, dans beaucoup de néphrites avec œdèmes, une augmentation de l'eau du sang et même de l'eau du sérum. Dieballa et Ketly [3] considèrent que l'hydropisie et l'hydrémie sont en rapport étroit l'une avec l'autre, mais non en proportion constante. Une hydrémie faible peut exister sans hydropisie ; mais une hydropisie même légère s'accompagne toujours d'hydrémie ; l'hydrémie est donc le fait primitif et l'hydropisie en est la conséquence.

Askanazy [4] admet dans les néphrites avec œdèmes une augmentation presque constante de l'eau du sang dont la proportion peut atteindre 85-86 p. 100. Il voit un parallélisme absolu entre le degré de l'hydrémie et l'intensité des œdèmes, non seulement quand il compare des cas différents, mais quand il étudie le sang aux diverses phases de la néphrite chez un même malade. Par contre, il n'admet pas de rapport entre le degré des œdèmes et la quantité d'eau du sérum, dans les divers cas considérés ; ce rapport n'existe, selon lui, que si on observe un même malade à diverses périodes de son hydropisie.

Lichtheim, au contraire, constate un rapport entre les œdèmes et la quantité d'eau du sérum, mais non entre les œdèmes et l'eau du sang total. Le contenu en eau du sérum atteint son maximum dans les hydropisies les plus abondantes ; dans quelques cas, il a trouvé 94 à 95 p. 100 d'eau ; cette dilution du sérum disparaît en même temps que les œdèmes.

Hammerschlag a noté aussi une dilution du sérum dans les néphrites avec grands œdèmes et a vu que la dilution du sérum était en rapport avec l'abondance des œdèmes sans toutefois lui être exactement proportionnelle.

[1] Stintzing et Gumprecht. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1894, t. XLIII, p. 265.
[2] Biernacki. *Zeit. f. klin. Med.*, 1894, t. XXIV, p. 460.
[3] Dieballa et Ketly. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1898, t. XLI, p. 76.
[4] Askanazy. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1897, t. XLIX, p. 385.

V. Jaksch[1] admet bien un rapport entre les œdèmes et l'hydrémie, mais il le croit inconstant : il a vu des états d'hydrémie considérable ne pas s'accompagner d'œdèmes, et inversement des œdèmes généralisés sans hydrémie.

De l'ensemble des travaux que nous avons cités, on peut conclure que les œdèmes sont généralement en rapport avec la dilution du sang ou du sérum sanguin, que l'hydropisie est en relation avec l'hydrémie.

Cette relation peut-elle expliquer la production des œdèmes ? — Diverses théories ont été proposées pour résoudre cette question.

1° *Théories mécaniques.* — α) Pour Bartels, le défaut de perméabilité rénale produit une rétention d'eau dans le sang ; l'hydrémie, véritable hydropisie du sang, amène l'hydropisie des tissus. On lui objecte que l'imperméabilité rénale ne paraît pas suffire à amener l'hydropisie, car l'anurie ne s'accompagne pas d'œdèmes. Hammerschlag se rallie pourtant à cette hypothèse et pense que si l'hydropisie ne se produit pas dans les anuries aiguës, c'est que l'eau retenue dans l'organisme est éliminée par évaporation cutanée, tandis que cette élimination devient insuffisante dans les néphrites.

β) Frerichs attribue le rôle primordial à la déperdition d'albumine qui rend le sérum plus dilué et plus apte à transsuder. Cependant la simple dilution du sang par du sérum artificiel, qui diminue la proportion d'albumine, ne suffit pas à produire des œdèmes : Cohnheim et Lichtheim n'ont pu, en effet, reproduire des œdèmes qu'au niveau de la muqueuse intestinale, stomacale, de la vésicule biliaire, du pancréas, des ganglions mésentériques et des glandes salivaires, en créant une forte dilution du sang au moyen d'injections de sérum artificiel chez des animaux sains ; ils admettent donc en outre, comme nécessaire, une altération des parois vasculaires insuffisamment nourries par le sang, ce qui les rend plus facilement perméables. Askanazy, Senator[2], Magnus[3], Strauss se rallient à cette opinion.

2° *Théories osmotiques.* — Un certain nombre d'auteurs ont

[1] V. Jaksch. Ub. d. Zusammensetz. d. Blut. ges. u. krank. Menschen. *Zeit. f. klin Med.*, 1893 t. XXIII, p. 187.

[2] Senator. Nierenkrankheiten, in *Nothnagel's spec. Path.*, 1896.

[3] Magnus. *Arch. f. exp. Path.*, XLII, 2-4, 1899.

cherché à expliquer la production de l'œdème par une modification des rapports normaux entre la concentration moléculaire du sang et de la lymphe.

Pour Théaulon [3], lorsque la concentration du sang diminue et devient inférieure à celle de la lymphe, il y a rupture de l'équilibre osmotique, appel d'eau du sang vers les espaces interstitiels, et production d'œdèmes.

Léon Bernard [4] a soin de distinguer : 1° les œdèmes des néphrites interstitielles arrivées à la phase d'insuffisance cardiaque, qui ont la pathogénie des œdèmes asystoliques ; 2° les œdèmes des néphrites parenchymateuses, pour lesquels il admet en partie la théorie osmotique.

Si l'on doit faire jouer un rôle à la rupture de l'équilibre osmotique dans la production de l'œdème, il est difficile de le comprendre à la manière de Théaulon. En effet, quand on a étudié comparativement les concentrations moléculaires du sérum sanguin et des sérosités dans les néphrites avec œdèmes, on a trouvé le plus souvent le liquide d'œdème moins concentré que le sérum sanguin (Baylac [1], Achard et Loeper [2]) ; les échanges osmotiques n'auraient donc dans ce cas aucune tendance à produire l'œdème.

La genèse des œdèmes est plus complexe ; elle a pour cause primordiale l'insuffisance de l'élimination rénale.

Koranyi, Strauss, Achard et Loeper admettent qu'à un degré plus ou moins marqué chez tous les néphritiques, il y a rétention des substances salines dans le sang et concentration du sérum sanguin. Des échanges osmotiques se font alors entre le sang et la lymphe des tissus ayant pour but d'établir l'égalité de concentration moléculaire ; ainsi une partie des substances retenues sont fixées sur les tissus. Il en résulte une augmentation générale de la concentration du sérum et des humeurs de l'organisme, un besoin d'eau, et secondairement une fixation et une rétention de l'eau introduite dans l'organisme ; cette eau retenue produit, en se fixant sur le sang, une dilution et une

[1] Theaulon. *Les conditions pathogéniques de l'œdème.* Thèse Lyon, 1895.

[2] Léon Bernard. Essai sur les syndromes fonctionnels de la pathologie rénale, *Arch. gén. de médecine*, 1903, p. 970.

[3] Baylac. *Soc. de biologie*, 20 mai 1901.

[4] Achard et Loeper, *Soc. de biologie*, 8 juin 1901.

augmentation de la masse sanguine, en se fixant sur les tissus, une augmentation de la lymphe interstitielle et l'apparition d'œdèmes. Ainsi l'hydrémie est pour le sang ce que l'hydropisie est pour les tissus. C'est à la rétention et à l'accumulation dans les tissus des diverses substances insuffisamment éliminées par les reins qu'Achard et Loeper attribuent la genèse de l'œdème brightique.

Mais, puisque la rétention et la fixation d'eau dans l'organisme est en rapport avec la rétention des substances salines insuffisamment éliminées par le rein, on doit se demander pourquoi ce sont surtout les néphrites parenchymateuses qui s'accompagnent d'œdèmes, alors que cependant la rétention des matières salines y est moins marquée que dans les néphrites interstitielles.

C'est que au point de vue de la pathogénie de l'œdème, la quantité des matières salines retenues importe moins que leur qualité, certaines substances, comme le chlorure de sodium, ayant à cause de leur faible poids moléculaire, plus d'influence que les autres sur la concentration moléculaire des liquides.

Déjà en 1900, Widal et Lesné[1] ont observé un sujet atteint de néphrite parenchymateuse dont le sérum sanguin avait une concentration moléculaire considérable et inconnue au cours des néphrites interstitielles, ce qui témoignait d'une forte rétention saline. Ayant réalisé chez le lapin une néphrite purement épithéliale par injections d'acide chromique, ils ont noté une élévation de la concentration du sérum, en même temps qu'une diminution des chlorures dans les urines : la rétention porte donc principalement sur le chlorure de sodium dans ces néphrites parenchymateuses.

Strauss explique par la nature différente des substances retenues dans les deux cas la fréquence plus grande des œdèmes dans les néphrites parenchymateuses que dans les néphrites interstitielles. De l'étude de la composition chimique du sérum et de l'examen du rapport $\frac{\delta}{\text{NaCl du sérum}}$ indiqué par Koranyi, et du rapport $\frac{\delta}{\text{Densité du sérum}}$ indiqué par Kovesi et Suranyi, Strauss déduit que, dans les néphrites parenchymateuses, il y a surtout rétention de chlorure de sodium

[1] Widal et Lesné. Perméabilité rénale et cryoscopie du sérum sanguin dans les néphrites parenchymateuses expérimentales. *Congrès de 1900* et *Presse médicale*, 11 août 1900, p. 107.

dans le sérum et les sérosités, tandis qu'au cours des néphrites interstitielles, la rétention porte principalement sur l'urée et les matériaux azotés. Or, le chlorure de sodium a un coefficient beaucoup plus élevé au point de vue de la concentration moléculaire que les autres sels, ce qui explique que sa rétention produit dans l'organisme une accumulation beaucoup plus considérable d'eau de dilution et, par suite, des œdèmes plus abondants.

En outre, suivant Strauss, l'organisme ne se défendrait pas de la même façon contre la rétention dans les deux variétés de néphrite. Dans la néphrite parenchymateuse, il lutte contre le danger de la rétention par la dilution des substances accumulées et par une augmentation de la masse des liquides de l'économie, d'où la production d'œdème ; dans la néphrite interstitielle, la dilution se produit aussi, mais l'hypertrophie du cœur empêche l'accumulation d'eau dans le sérum et les tissus en forçant celle-ci à s'éliminer par les reins. Quand on peut suivre en effet, comme l'a fait Strauss, une néphrite aux différentes phases de son évolution clinique et la voir successivement passer par la phase parenchymateuse, puis par la phase interstitielle, on assiste aux modifications du sang qui, dilué au début, se concentre quand le cœur s'hypertrophie et que la polyurie apparaît, pour se diluer de nouveau à la phase terminale de dilatation du cœur.

Un certain nombre de faits isolés indiquent en effet l'importance de la rétention des chlorures dans l'organisme. Hallion et Carrion [1], ont produit de l'œdème du poumon chez des animaux par des injections intravasculaires hypertoniques. Reichel [2] a vu chez un brightique l'injection sous la peau d'une solution salée amener un œdème local. Chauffard [3], chez un malade atteint d'ictère infectieux avec hypochlorurie, a vu apparaître un œdème de la face et une augmentation de poids après des injections salines répétées.

La preuve de l'action hydropigène du chlorure de sodium pour certains brightiques a été donnée par F. Widal et Lemierre [4]. En

[1] Hallion et Carrion. *Soc. de biologie*, 1899, 25 février, p. 156.
[2] Reichel. *Centralbl. f. inn. Medicin.*, octobre 1898, nº 41.
[3] Chauffard. *Semaine méd.*, 11 août 1900, p. 213.
[4] F. Widal et Lemierre. Pathogénie de certains œdèmes brightiques. *Soc. médicale des hôpitaux*, 12 juin 1903.

faisant ingérer 10 grammes de chlorure de sodium par jour à des sujets atteints de néphrite parenchymateuse, ces auteurs ont fait apparaître des œdèmes à volonté. L'œdème n'est pas cependant provocable à toutes les périodes de la néphrite : l'apparition du symptôme dépend de l'imperméabilité rénale pour les chlorures au moment où l'épreuve est instituée. Le bilan rigoureusement établi entre les chlorures ingérés et éliminés révèle une rétention rénale très marquée lorsque l'œdème apparaît sous l'influence d'un excès de chloruration alimentaire ; il montre au contraire que le sel est rendu en quantité au moins égale à celle qui a été absorbée lorsque l'œdème n'apparaît pas.

Dans les cas où la chloruration alimentaire va déterminer de l'œdème, Widal et Javal ont montré qu'il existait une phase prémonitoire de préœdème pendant laquelle il se fait une hydratation progressive de l'organisme, comme le prouve l'augmentation progressive du poids du malade. La chloruration alimentaire reste sans effet chez les sujets atteints de néphrite interstitielle, le rein étant dans cette variété de néphrite suffisamment perméable aux chlorures. Sans insister davantage sur l'intérêt pratique de ces recherches, rappelons seulement que Widal et Javal[1] en ont conclu que le sel est avant tout l'aliment dangereux pour certains brightiques, que le lait doit en partie ses effets salutaires à sa faible chloruration, et qu'il peut être remplacé avantageusement dans la cure de déchloruration par les aliments solides les plus variés, pourvu que ceux-ci ne soient point additionnés de sel.

[1] F. Widal et A. Javal. La cure de déchloruration. *Presse médicale*, 27 juin 1903.

DEUXIÈME PARTIE

ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE GÉNÉRALE

EXAMEN DU SANG FRAIS

L'étude des éléments figurés du sang peut être faite dans le sang frais et dans le sang sec.

L'examen du *sang frais* est nécessaire :

1° Pour la numération des globules ;

2° Pour l'étude du réseau fibrineux ;

3° Pour la recherche dans le sang des microbes mobiles (vibrion septique, flagella de l'hématozoaire, filaire du sang, etc.) ;

4° Cet examen donne aussi, chemin faisant, des renseignements sommaires sur l'état des globules rouges, le nombre et la mobilité des globules blancs, la richesse en plaquettes sanguines.

Il se pratique, comme nous l'avons indiqué pour le réseau fibrineux.

En y apportant la modification recommandée par Heinz, on aurait dans ce procédé le meilleur moyen d'étudier les altérations des globules rouges.

§ Ier. — **Numération des éléments figurés du sang.**

Les procédés généraux de numération des éléments figurés du sang s'appliquent également aux hématies, aux leucocytes et aux hématoblastes.

Nous décrirons d'abord le procédé appliqué à la numération des

globules rouges, et nous indiquerons ensuite les modifications à y apporter lorsqu'on veut compter les globules blancs et les plaquettes sanguines.

La numération des éléments figurés se fait au moyen d'appareils appelés *hématimètres* ou *compte-globules*.

Les plus employés sont celui de Hayem et Nachet et celui de Malassez, en France, celui de Thomas Zeiss, en Allemagne.

1° PROCÉDÉ DE HAYEM

L'hématimètre se compose d'une cellule de verre calibrée d'une profondeur de 1/5 de millimètre, supportée par une platine de métal, sous laquelle se visse un tube portant un quadrillé avec un système optique qui projette l'image de ce quadrillé sur le fond de la cellule.

Il comprend, en outre : une pipette capillaire graduée pour le sang, une pipette pour le sérum artificiel, un récipient avec agitateur pour le mélange, un tube de caoutchouc et des lamelles planes inflexibles pour recouvrir la cellule.

A. **Globules rouges.** — La numération des globules rouges comprend trois phases : 1° La dilution du sang à un titre défini ; 2° la numération des globules dans un volume connu du mélange ; 3° le calcul des globules contenus dans un millimètre cube de sang pur.

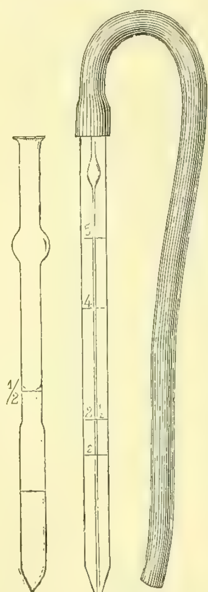


Fig. 31. — Grosse pipette et pipette capillaire.

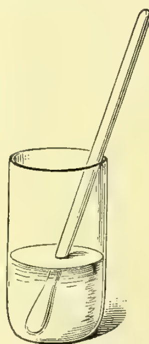


Fig. 32. — Mélange du sang et du sérum.

1° Avec la grosse pipette, à laquelle on adapte un tube de caoutchouc, on mesure 500 millimètres cubes de sérum artificiel qu'on verse dans le récipient ; il suffit pour cela d'aspirer ce liquide jusqu'à la division $\frac{1}{2}$.

Avec la pipette capillaire, on aspire 2 millimètres cubes de sang, c'est-à-dire qu'on remplit la pipette jusqu'à la division 2, essuyant l'extrémité de la pipette avec un linge sec ou une peau de chamois, et soufflant légèrement dans le tube de caoutchouc si on a dépassé la division 2. Il faut dans cette opération beaucoup de précision et de rapidité.

L'extrémité de la pipette est plongée dans le sérum et on chasse en soufflant le sang qu'elle contient ; pour bien vider la pipette, on aspire deux ou trois fois

de suite un peu de sérum qu'on repousse aussitôt dans l'éprouvette. On plonge ensuite l'agitateur dans le mélange et on lui imprime un mouvement de rotation pour obtenir une bonne répartition des éléments.

Quand la dilution est faite, il faut immédiatement pratiquer la numération des globules de peur que l'évaporation du liquide de dilution, ou la dissolution de quelques globules ne modifient les résultats et ne fassent paraître les globules plus nombreux ou plus rares qu'ils ne sont en réalité.

2° L'hématimètre est placé sur la platine du microscope et on amène au centre du champ l'image quadrillée.

Avec la palette, on dépose au milieu de la cellule de l'hématimètre une goutte du mélange bien agité, en prenant soin que cette goutte ne touche pas les bords de la cellule. Puis la lamelle est déposée doucement sur la goutte et on introduit un peu de liquide qui se répand par capillarité entre la cellule et la lamelle couvre-objet de façon à luter et à empêcher l'évaporation.

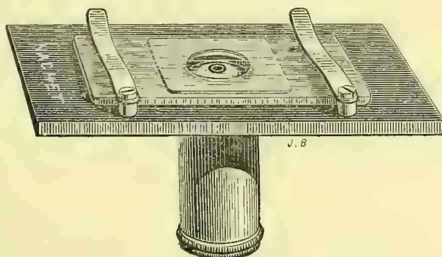


Fig. 33. — Hématimètre de Hayem.

On obtient de cette façon une tranche liquide à surfaces parallèles épaissie de 1/5 de millimètre. D'autre part, le système de lentilles de l'hématimètre projette sur le fond de la cellule un carré de 1/5 de millimètre de côté. On observe donc un cube de 1/5 de millimètre de côté.

Au bout de quelques minutes, les globules rouges se sont déposés au fond de la cellule. On met au point et on compte les globules. Pour cette opération on peut employer n'importe quel microscope ; un grossissement moyen est nécessaire. Avec le microscope Nachet, l'objectif 5 et l'oculaire 3 sont recommandables ; avec le microscope Leitz on emploiera de même l'objectif 5, 6 ou 7 et l'oculaire 3 ; avec le microscope Stiassnie, l'objectif 6 et l'oculaire 3.

Le grand carré projeté au fond de la cellule est, pour plus de commodité, subdivisé en seize petits carrés. La numération se fait successivement dans chacun de ces carrés, en comptant pour 1/2 seulement les globules qui sont à cheval sur les bords. On additionne ensuite les 16 chiffres obtenus. La numération doit être répétée plusieurs fois en des points différents de la préparation, et l'on fait la moyenne des chiffres obtenus ; si les écarts entre ces chiffres sont très grands, c'est que le mélange a été mal fait ; il faut, sans hésitation, recommencer l'opération.

3° Le chiffre moyen des globules rouges contenus dans le grand carré étant connu, pour en déduire le chiffre des globules dans 1 millimètre cube de sang, il faut multiplier par 31 000.

Il suffit, en pratique, de se reporter à une table contenue dans la notice de l'hématimètre pour obtenir ce chiffre.

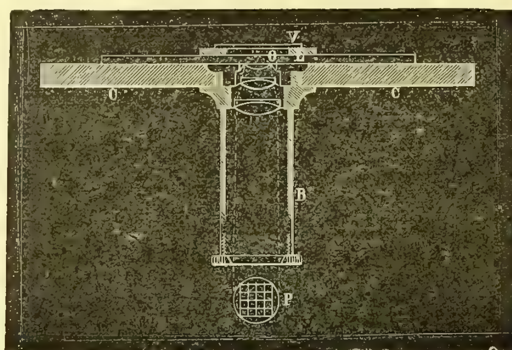


Fig. 34. — Coupe de l'hématimètre.

Voici l'explication du numérateur 31 000 : La grosse pipette ayant, en général, 6 millim. cubes de mouillage, les 500 millim. cubes de liquide pris avec cette pipette n'en fournissent que 494, auxquels on ajoute 2 millim. cubes de sang.

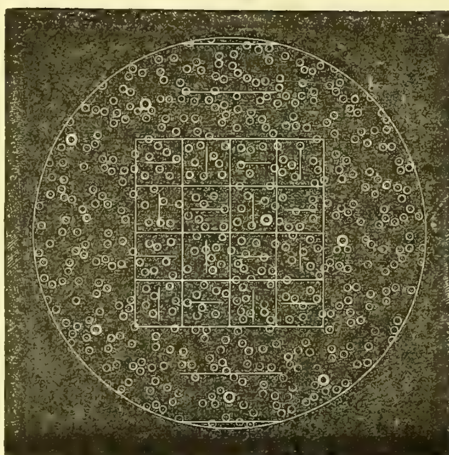


Fig. 35. — Numération des globules.

Le volume total étant de 496 millim. cubes, dont 2 de sang, la dilution est au 248e.

De plus, la numération a été faite dans un cube de 1/5 de millimètre ; or, dans un cube de 1 millimètre, il y aura 125 cubes de 1/5 de millimètre.

Il faut donc multiplier le chiffre obtenu par :

$$248 \times 125 = 31\ 000,$$

Aussitôt après l'opération, l'hématimètre et les accessoires doivent être nettoyés avec soin à l'eau, puis à l'alcool, et séchés. La pipette capillaire est immédiatement nettoyée avec une solution de soude ou de potasse, de l'eau distillée, puis de l'alcool, et séchée avec soin. Avant de s'en servir à nouveau, il faut vérifier si la pipette a été bien nettoyée, bien séchée et si elle ne contient aucun corps étranger qui diminuerait son calibre ou deviendrait le point de départ d'une coagulation. Si un coagulum vient à s'y produire, il peut être chassé à l'aide d'un long fil métallique très fin.

De temps en temps, il est nécessaire de vérifier ou de faire vérifier par le constructeur l'exactitude de l'hématimètre ; cet instrument peut, d'ailleurs, servir fort longtemps sans s'altérer.

Le sérum artificiel employé pour la numération peut être l'un des trois liquides suivants :

1° Pour le sang normal, Hayem recommande :

Eau distillée	200 gr.
Chlorure de sodium pur	1 gr.
Sulfate de soude pur	5 gr.
Bichlorure de mercure	0,50.

2° Pour le sang phlegmasique et les hématoblastes, Hayem indique :

Eau distillée	200 gr.
Chlorure de sodium	1 gr.
Sulfate de soude	5 gr.
Solution iodo-iodurée	3,5 cc.

La solution iodo-iodurée a pour formule :

Eau distillée	100 gr.
Iodure de potassium	5 gr.
Iode	en excès.

3° On peut encore avec avantage utiliser le liquide de Marcano :

Solution de sulfate de soude pesant 1020	100 cc.
Formol du commerce à 40 p. 100	1 cc.

En aucun cas, on ne doit se servir de sérum artificiel ordinaire (chlorure de sodium à 7 p. 1000), qui ne conserve pas suffisamment les globules rouges et qui, dans les cas où le sang est peu résistant, donne des chiffres inférieurs à la réalité, par suite de la dissolution d'un certain nombre de globules.

B. **Globules blancs.** — La numération des leucocytes doit être faite après celle des hématies avec la même préparation, mais le nombre des leucocytes étant beaucoup plus faible, et leur répartition étant inégale, il faut passer en revue un bon nombre de grands carrés (20 à 60). Pour cela, on déplace la cellule de l'hématimètre d'abord dans le sens transversal, puis dans le sens perpendiculaire.

Il est assez facile de distinguer les globules blancs des globules rouges : ils se reconnaissent à leurs dimensions qui sont généralement un peu supérieures à celles des globules rouges, à leur absence de coloration, au cercle noir qui les cerne, à leur réfringence beaucoup plus marquée, et surtout à ce fait que si on élève ou abaisse l'objectif avec la vis micrométrique, on voit,quand la préparation n'est plus tout à fait au point, les globules blancs apparaître comme de larges cercles clairs, tandis que les globules rouges s'effacent.

Chaque fois qu'on a noté, dans un carré, la présence ou l'absence de leucocytes, on pousse la cellule de façon que les globules rouges qui étaient à cheval sur l'un des bords du grand carré soient vus à cheval sur le bord opposé. Un déplacement régulier est difficile à obtenir à la main ; aussi Nachet a-t-il construit dans ce butun hématimètre dont la platine, mobile transversalement par une vis, déplace régulièrement la cellule (Fig. 36). Tout récemment encore, Nachet a perfectionné cet appareil en rendant la platine mobile dans deux sens perpendiculaires.

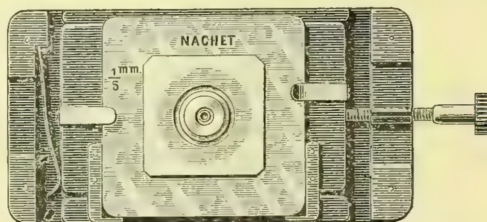


Fig. 36. — Platine mobile de l'hématimètre de Hayem.

Lorsqu'on a compté les leucocytes dans un certain nombre (n) de carrés, un calcul analogue à celui qu'on a déjà fait pour les hématies donne le nombre des leucocytes par millimètres cubes de sang.

Le numérateur est ici $\frac{31000}{n}$. En comptant dans 31 carrés, il suffit de multiplier par 1000 le nombre de leucocytes observés pour obtenir le nombre de ces éléments dans un millimètre cube de sang.

Nachet a établi également une table qui, en tenant compte du nombre des carrés observés et des leucocytes trouvés, donne le chiffre des leucocytes par millimètre cube de sang.

C. **Hématoblastes.** — La numération des plaquettes sanguines ou hématoblastes se fait, comme celle des leucocytes, dans un certain nombre de grands carrés ; la même préparation peut servir à compter successivement hématies, leucocytes et hématoblastes, pourvu qu'on ait employé comme sérum le liquide iodé. Le sang peut encore être dilué dans du sérum amniotique de vache ou dans de l'urine de diabétique (Hayem).

Cette numération constitue une opération très délicate ; il est nécessaire d'employer un plus fort grossissement que pour les hématies. En pratique, la numération approximative des hématoblastes, faite sur des préparations de sang sec, est très suffisante.

2° PROCÉDÉ DE MALASSEZ

Le compte-globules se compose :

1° Du mélangeur Potain, pipette calibrée et graduée, avec réservoir, destinée à faire des mélanges de sang et de sérum très exactement titrés au 50e, au 100e, au 500e.

2° De la chambre humide graduée, qui comprend : un couvre-objet reposant sur des vis, maintenu par un compresseur et donnant des préparations de sang d'épaisseur connue (1/5 ou 1/10 de millimètre).

Un porte-objet présentant un réseau micrométrique formé de rectangles, mesurant 1/5 sur 1/4 de millimètre et subdivisés en 20 carrés. Si l'épaisseur du sang est 1/5 de millimètre, chaque rectangle limite un volume de 1/100 de millimètre cube.

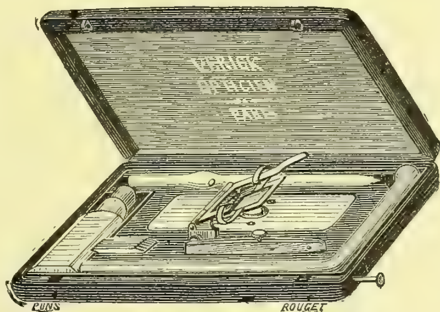


Fig. 37. — Compte-globules de Malassez.

La *numération des globules rouges* comprend trois temps : 1° la dilution du sang au titre voulu ; 2° la numération des globules ; 3° le calcul des globules contenus dans 1 millimètre cube de sang pur.

1° Avec le mélangeur, on aspire du sang jusqu'à la division 5, 4,... ou 1, suivant qu'on veut avoir une dilution au 500e, au 400e,... au 100e. La dilution doit être d'autant plus grande que le sang paraît plus riche en globules.

On essuie la pointe de l'instrument. Puis, sans tarder, on aspire le sérum qui, précédé par le sang, pénètre dans le réservoir ; le mélangeur est maintenu bien vertical pendant tout le temps de l'opération, afin qu'il ne s'emprisonne pas de bulles d'air dans le réservoir. On s'arrête quand le mélange est arrivé au trait 101. On agite alors en tous sens pour que la petite boule à l'intérieur du réservoir brasse le mélange et le rende homogène.

2° Après s'être assuré que le compresseur joue bien et que la lamelle s'applique d'aplomb sur les vis, on rejette une petite quantité du liquide contenu dans le mélangeur, les parties restées dans le tube n'ayant pas pris part au mélange ; puis on dépose une gouttelette sur le porte-objet de la chambre humide, en l'agitant avec la pointe du mélangeur pour qu'elle reste homogène. On rabat la lamelle et le compresseur, et l'on porte la chambre humide sous le microscope.

Après quelques instants, les globules sont tombés au fond ; on compte alors les globules dans les carrés successifs compris dans un des rectangles.

3° Si l'on s'est servi d'une chambre humide graduée au 5e, et si l'on a fait un mélange au 100e, on se trouve, ayant compté tous les globules contenus dans un rectangle, avoir analysé la 10000e partie d'un millimètre cube de sang ; il faut donc, pour avoir le nombre par millimètre cube, multiplier par 10000 celui qui a été trouvé dans un des rectangles. Si le mélange a été fait au 200e, on multiplie le nombre trouvé par 20000, ou mieux, on additionne les chiffres de globules trouvés dans deux rectangles voisins et on multiplie encore par 10000. Avec un mélange au 300e,... au 500e, on compte dans 3,... 5 rectangles et on multiplie par 10000.

Si la chambre humide est graduée au 10e, c'est-à-dire deux fois moins haute, on compte les globules dans un nombre double de rectangles et on multiplie toujours par 10000.

Après l'opération, l'appareil est soigneusement nettoyé et séché ; le mélangeur avec de l'eau distillée, puis de l'alcool et de l'éther ; le couvre-objet avec de l'eau distillée, puis de l'alcool et un linge fin.

Pour la *numération des globules blancs*, le procédé est le même ; il suffit de compter dans une dizaine de rectangles ; alors si la chambre humide est graduée au 5e et si le mélange a été fait au 100e, on se trouve avoir numéré la 1000e partie d'un millimètre cube, et l'on n'a plus qu'à multiplier par 1000 le chiffre trouvé pour avoir le nombre des leucocytes par millimètre cube de sang.

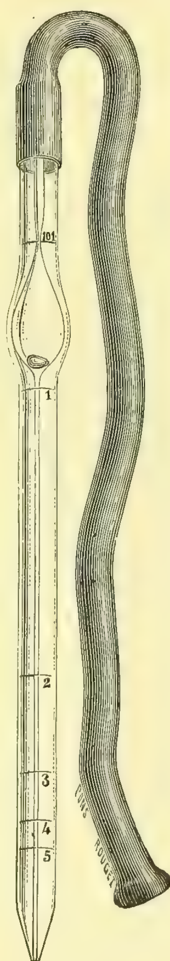


Fig. 58. — Mélangeur Potain.

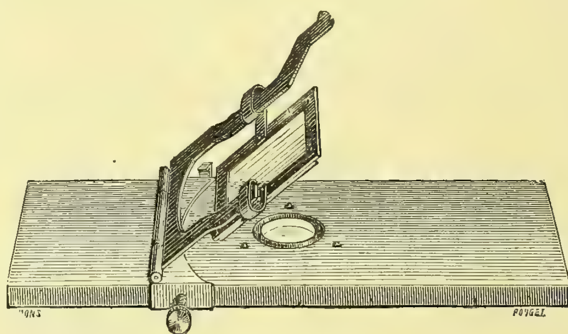


Fig. 59. — Chambre humide avec compresseur.

Un des avantages de cet appareil est qu'on n'a pas besoin de pratiquer immédiatement la numération. Le sang, recueilli au lit du malade et mélangé au sérum dans le réservoir, peut être transporté dans cet état pour être examiné plus tard

Il suffit de fermer avec un anneau de caoutchouc les deux extrémités du mélangeur et de le maintenir horizontal pour empêcher le liquide de s'échapper.

3° AUTRES PROCÉDÉS

L'appareil de Thoma-Zeiss étant très analogue à celui de Malassez et n'en différant que par des détails sans importance, nous ne le décrirons pas.

A l'étranger, on emploie encore : l'hémocytomètre de Durham ; l'hémocytomètre de Oliver ; l'hémocytomètre de Gowers.

PROCÉDÉ SPÉCIAL POUR LA NUMÉRATION DES LEUCOCYTES

Quand on veut numérer les globules blancs, vu leur petit nombre relatif dans le sang, on a avantage à se servir d'une dilution moins forte que pour les globules rouges. Pour ne pas être gêné par ces derniers, on les dissout par un acide faible. Au lieu d'un sérum artificiel qui conserve les globules rouges, on emploie donc pour la dilution une solution d'acide acétique dans l'eau distillée à 1-3 °/₀ à laquelle on ajoute une quantité de bleu de méthylène suffisante pour obtenir une légère coloration des leucocytes.

Si l'on fait la numération avec un *compte globules de Malassez* (ou de Thoma-Zeiss), il suffit de remplacer la pipette au 100e par une pipette au 10e ; on aspire du sang jusqu'à 1, de l'acide acétique dilué jusqu'à 11 ; on compte les leucocytes dans un rectangle et on multiplie le chiffre trouvé par 1,000 pour avoir leur nombre dans un millimètre cube de sang ; si on a compté dans 2...5 rectangles, on divise le chiffre obtenu par 2...5.

Si l'on veut se servir de l'*hématimètre de Hayem*, on emploie deux pipettes graduées, l'une destinée à recueillir le sang, l'autre destinée au liquide acétique qui doit avoir une contenance 7 fois supérieure à la première. On peut ainsi faire dans une petite éprouvette un mélange de sang et de liquide acétique dans la proportion de 1/8e. Un calcul très simple montre qu'il suffit de multiplier par 1,000 le chiffre des globules blancs trouvés dans le grand carré de l'hématimètre pour obtenir le nombre de globules blancs par millimètre cube de sang[1].

[1] LYONNET et MARTEL. *Lyon Médical*, 1899, p. 431 ; et L. MARCOTTE. Thèse de Paris, 1902.

Hallion remplace la pipette capillaire ordinaire de l'hématimètre de Hayem par une pipette spéciale qui permet d'aspirer 20 millimètres cubes de sang. Ce sang est mélangé aux 500 millimètres cubes de liquide acétique aspiré dans la pipette à sérum. On compte alors les leucocytes dans 32 grands carrés, et grâce au mode de construction de l'appareil il suffit de multiplier par 100 le nombre total des leucocytes ainsi obtenus pour avoir le chiffre des leucocytes dans un millimètre cube de sang[1].

EXAMEN DU SANG SEC

Pour obtenir de bonnes préparations de sang sec, il faut beaucoup de précautions et une certaine habileté qui ne s'acquiert que par l'habitude.

Lames de verre. — Les lames de verre sur lesquelles on étalera le sang doivent être bien planes, neuves, non rayées; il est nécessaire de se servir de lames rodées, les lames ordinaires employées en histologie étant mal fabriquées, et insuffisamment planes.

Ces lames seront nettoyées avec soin pour les débarrasser des corps étrangers, des poussières, et surtout de la graisse; pour cela, elles seront passées successivement à la potasse à 40 p. 100, à l'acide sulfurique dilué, à l'alcool et à l'éther, puis essuyées et séchées. Pour ne pas avoir à répéter cette opération chaque fois que l'on veut faire un examen de sang, il est bon de préparer des lames à l'avance et de les laisser dans un cristallisoir, vide ou plein d'alcool, dont le bord rodé est recouvert exactement par un couvercle rodé.

Ponction du doigt. — La ponction faite au doigt du malade avec les précautions que nous avons indiquées, on recueille la goutte de sang qui sourd du doigt, en la touchant avec une lame, sans l'écraser.

La quantité de sang obtenue doit être assez grande pour pouvoir être étalée facilement sur le tiers de la lame environ; elle ne doit pas être trop grande, car il serait alors difficile d'étaler le sang; en outre, il faut, à cause de la répartition inégale des éléments dans les différents points de la préparation, que la goutte de sang ait été toute entière étalée sur la lame en couche assez mince; la gouttelette de sang doit être moyenne.

Etalement du sang. — L'étalement est fait au moyen d'une lame rodée : le bord de cette lame est posé sur l'autre lame et passé sur la goutte de sang de façon à l'étaler en couche mince; il est bon d'exécuter au début de cette manœuvre quelques petits mouvements transversaux, pour que le sang s'étale sur toute la largeur de la lame. On appuiera moyennement avec le bord de la lame rodée sur l'autre lame; si on appuie trop fort, on écrase le sang et on l'entraîne à l'extrémité

[1] CAZIN et GROS. *Semaine médicale*, 6 mai 1903, p. 141.

de la lame ; si on appuie trop peu, la couche n'est pas assez mince ; d'ailleurs, suivant la richesse du sang en globules et sa consistance, la pression doit être plus ou moins forte. Pendant l'opération, la lame qui sert à l'étalement est main. tenue dans un plan oblique à celui de la lame sur laquelle a été déposée la goutte de sang ; les deux plans doivent faire un angle d'environ 45°.

On obtient aussi un très bon étalement en se servant, au lieu de lame rodée, d'une large lamelle ; la pression sur le sang est ainsi moins forte, ce qui facilite beaucoup l'étalement de certains sangs très peu riches en globules. On a proposé enfin de se servir du bord d'une carte de visite.

Dessication. — Le sang étalé, on le dessèche rapidement par agitation à l'air ; dans aucun cas la dessication ne doit être activée par le chauffage.

Toutes ces manœuvres doivent être faites avec rapidité et dextérité, pour obtenir de bonnes préparations. On peut d'ailleurs contrôler par un examen rapide sous le microscope la valeur de la préparation : dans une bonne préparation, le sang doit être étalé en couche régulière, d'épaisseur telle que les globules rouges ne se touchent pas et restent séparés les uns des autres par un intervalle égal environ à leur diamètre : s'ils sont plus rapprochés, les globules rouges se déforment par pression réciproque ; s'ils sont plus espacés, le nombre des éléments cellulaires contenus dans un même champ microscopique est trop faible, la recherche et la numération des leucocytes devient plus longue.

Il est bon d'exécuter en même temps un certain nombre de préparations de sang (5 à 10) qu'on gardera à l'état sec ou qu'on colorera suivant diverses méthodes. Les préparations sèches peuvent être entassées les unes sur les autres sans danger ; il faut surtout les soustraire à la poussière et à l'humidité.

Les préparations de sang sec peuvent être examinées *sans coloration*, ou *après coloration*.

§ Ier. — Examen du sang sec non coloré.

Les préparations de sang sec non coloré doivent être examinées avec un objectif à sec assez fort (ocul. I à III, object. 6 à 8. Leitz). Elles permettent l'étude : de la forme et des dimensions des hématies, du nombre des hématoblastes, des pigments contenus dans le sang.

Sur les préparations de sang sec normal, on voit : des hématies, des leucocytes, des hématoblastes.

Les *hématies* de l'homme se présentent comme des disques arrondis ou ovalaires, d'une teinte jaunâtre, dont les bords sont un peu plus colorés que le centre et donnent l'impression d'être plus épais.

Les *leucocytes* apparaissent de distance en distance comme des

corps arrondis ou ovalaires, plus volumineux, plus clairs et plus réfringents, incolores ; on peut y distinguer un noyau un peu plus foncé que le protoplasma. Les leucocytes ne sont pas toujours également répartis dans toute la préparation, on les trouve souvent amassés sur les bords de la couche sanguine.

Les *hématoblastes* se montrent comme des granulations ovalaires ou irrégulières, plus petites (1 à 3 μ), isolées que les hématies ou agglomérées, incolores et possédant la même réfringence que les

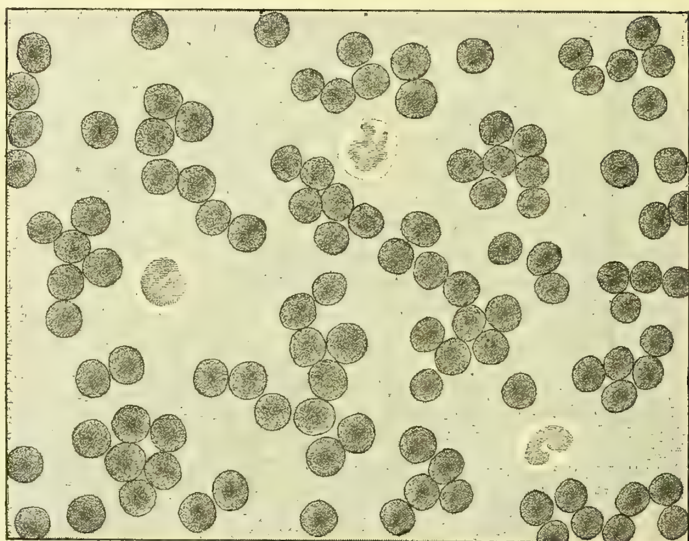


Fig. 40. — Préparation de sang sec non coloré.

leucocytes. On les observe dans les points où les globules rouges sont le plus disséminés ; ils sont surtout abondants à l'endroit où a été déposée primitivement la goutte de sang.

Sur les préparations de sang sec incolore, on peut étudier les déformations des globules rouges. A un premier examen, on se rend compte facilement si le nombre des leucocytes est exagéré ou diminué, mais on ne saurait par ce procédé apprécier exactement l'état de la leucocytose. Par contre, l'étude des préparations de sang sec constitue le meilleur moyen d'apprécier la richesse du sang en hématoblastes.

Les préparations de sang sec permettent la recherche des *pigments*

du sang. On peut observer deux variétés de pigments, dérivés tous deux de l'hémoglobine : le pigment ocre et la mélanine.

Le *pigment ocre,* ou hémosidérine de Quincke, se présente sous forme de granulations ou de masses irrégulières, plus ou moins volumineuses, ocreuses, situées généralement à l'intérieur des leucocytes.

Le pigment ocre est insoluble dans les acides et dans la potasse à 40 °/₀. Traité par le sulfhydrate d'ammoniaque, il prend une teinte noire ; par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique une teinte bleue. Ces deux réactions s'obtiennent de la façon suivante :

1° Pour la première, on fait agir successivement sur une préparation de sang fixée : une solution de ferrocyanure de potassium à 2 p. 100, puis une solution d'acide chlorhydrique à 0,05 p. 100. On monte dans la glycérine : le pigment est bleu ; 2° Pour la seconde, on fait agir une solution concentrée et froide de sulfure d'ammonium jusqu'à coloration noire, on lave dans l'eau et on monte dans la glycérine.

Ces réactions chimiques caractérisent la nature ferrugineuse du pigment ocre ; Auscher et Lapicque lui ont donné le nom de rubigine et ont montré qu'il était constitué par un hydrate ferrique.

Il est rare d'observer le pigment ocre dans le sang, la destruction des globules, dont il provient, se faisant beaucoup plus dans les organes hématopoïétiques que dans la circulation. Cependant, dans les cas où les globules sont détruits en grande quantité, comme dans le paludisme chronique, on a pu trouver du pigment ocre dans le sang.

On l'a cherché à maintes reprises dans le sang des sujets atteints de cirrhose hépatique avec diabète bronzé, pensant à la possibilité de dissémination par embolie. Auscher et Lapicque en ont une fois trouvé deux grains, mais le pigment provenait peut-être de la peau.

La mélanine se présente sous forme de granulations plus ou moins noires, arrondies ou irrégulières, dont le volume ne dépasse jamais 1 μ, généralement agglomérées.

L'analyse la plus minutieuse n'y peut déceler la présence du fer Elle résiste aux acides et se dissout dans le sulfure d'ammonium.

Au cours de la fièvre palustre, ce pigment se forme dans l'intérieur des hématozoaires qui, ayant envahi les globules rouges en détrui-

sent et digèrent l'hémoglobine ; lorsque les hématozoaires se dissocient, le pigment est mis en liberté dans le sang et englobé par les phagocytes ou par les cellules endothéliales. Sur des préparations de



Fig. 41. — *Leucocytes dans le sang d'un paludéen.* — *a,* Leucocyte mononucléaire pigmenté ; — *b,* Leucocyte vacuolaire pigmenté ; — *c,* Leucocyte ayant englobé un corps en rosace et du pigment.

sang paludéen, on le rencontre donc, soit à l'état libre, soit à l'intérieur des leucocytes, soit dans le corps des hématozoaires. L'abon-

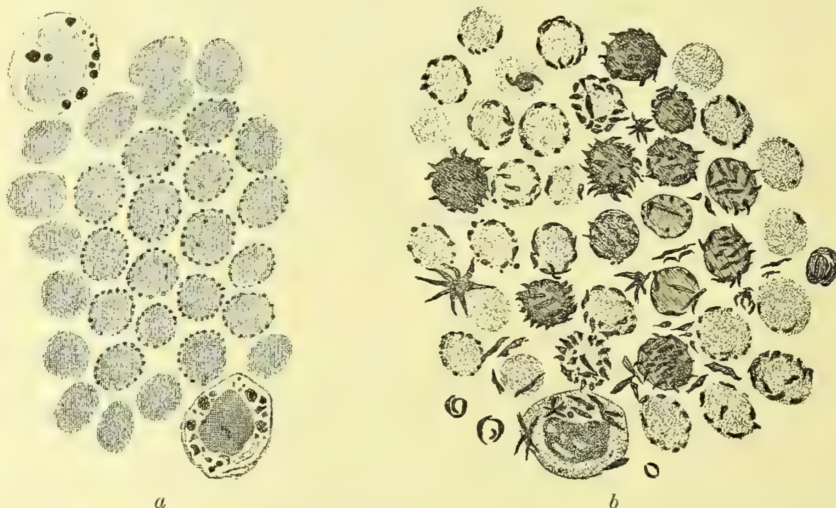


Fig. 42. — *Destruction des globules rouges dans le sang des paludéens* (Ewing). — *a,* Périodes initiales avec dépôts d'hématoïdine ; leucocytes pigmentés : — *b,* Périodes avancées avec cristaux d'hématoïdine.

dance des éléments pigmentés rencontrés dans le sang peut servir au diagnostic du paludisme. Ce pigment n'existe que dans le paludisme aigu, et disparaît assez rapidement après les accès ; dans le paludisme chronique, il ne se montre qu'à l'occasion de poussées aiguës.

Il est impossible de déterminer les relations précises existant entre la mélanine et l'hématoïdine que Ewing[1] a également retrouvée dans le corps des globules rouges chez les paludéens.

La mélanine qui se forme aussi dans certaines tumeurs mélaniques peut être mise en liberté dans le sang par suite de la destruction des cellules de la tumeur; on la rencontre dans le sang à l'état libre ou incluse dans le corps des leucocytes[2]. Libre, elle est disséminée dans le plasma sous forme de fines granulations noirâtres, ou rassemblée en cylindres courts et minces qui semblent être les moules de capillaires. Son existence dans le sang est l'indice de la généralisation du néoplasme ; par contre, son absence dans le sang n'implique pas qu'il n'y ait pas généralisation (Gilbert).

§ II. — **Examen du sang coloré.**

Les préparations de sang colorées, qui sont d'une importance capitale en technique hématoscopique, sont utilisées surtout pour faire l'étude qualitative des globules blancs et pour établir les formules leucocytaires des états normaux et pathologiques; elles servent aussi à reconnaître les altérations qualitatives des globules rouges (dimensions, déformations, réactions colorantes anormales, etc.

Pour colorer le sang, il faut :

1° Le fixer par des réactifs appropriés, car les préparations fraîches ne supportent pas le contact de l'eau ;

2° Faire agir des solutions colorantes.

A. **Fixation.** — Diverses méthodes peuvent être employées pour la fixation du sang.

1° Chaleur sèche (procédé d'Ehrlich). — On peut se servir d'une *platine chauffante* sous laquelle on place un bec Bunsen : pour apprécier la température de la platine, on y fait de temps à autre tomber une goutte de xylol ou de toluol; quand ce liquide entre en ébullition, la température de 110° est atteinte ; on retire alors le bec Bunsen et on dépose à sa surface les lames de sang à fixer ; on les y laisse pendant deux à cinq minutes.

[1] Ewing. *The Journal of experim. Medicine*, février 1902.
[2] Nepveu. *Bull. Soc. biologie*, 1874, p. 82, et *Mémoires de chirurgie*, 1880, p. 163.

On peut encore user d'une *étuve sèche* ou d'un four à flamber, réglé à la température de 110°-115°.

Mais il est préférable de se servir de la *platine chauffante d'Ehrlich*, constituée par une petite chaudière hémisphérique dont le couvercle est formé d'une mince lame de cuivre percée de deux trous, l'un pour l'introduction d'une centaine de grammes d'un liquide bouillant à 110-114°, le toluol pur, l'autre pour l'adaptation d'un réfrigérant qui recueille et condense les vapeurs de toluol. Ce réfrigérant est absolument nécessaire, car, avec l'appareil simple d'Ehrlich, qui en est dépourvu, on s'expose à des accidents dus à l'inflammation des vapeurs de toluol qui se répandent dans l'atmosphère.

L'appareil préparé, on allume au-dessous une lampe à alcool ; le toluol entre en ébullition et porte à la température de 110° environ le plateau de l'appareil. On pose alors sur le plateau les lames de sang qu'on veut fixer.

Pour les colorations ordinaires, un chauffage à 110° durant deux à cinq minutes est suffisant ; Ehrlich cependant conseille pour les colorations plus délicates un chauffage de deux heures ou l'emploi de températures plus élevées.

La chaleur ne doit être employée que pour les préparations fraîches ne datant pas de plus de vingt-quatre heures ; pour les préparations anciennes, les autres méthodes sont préférables.

Alcool-éther. — Le réactif de Nikiforoff est formé par un mélange d'alcool absolu et d'éther en proportions égales.

Pour s'en servir, il suffit de faire couler quelques gouttes du mélange sur la préparation, ou mieux de tremper pendant quelques instants la préparation dans un flacon contenant ce mélange, et de laisser aussitôt sécher à l'air.

Alcool absolu (procédé de Bensaude). — L'alcool absolu, obtenu en plaçant une couche de sulfate de cuivre calciné au fond d'un flacon hermétiquement fermé qui contient de l'alcool dit absolu du commerce (alcool à 98°), est encore un bon réactif qui permet de fixer le sang après un contact de cinq minutes. Les manipulations sont les mêmes qu'avec l'alcool-éther. Le même résultat peut être obtenu en plongeant pendant une minute la préparation dans l'alcool absolu bouillant.

Acide chromique (Malassez). — L'acide chromique à 1 p. 100 fixe, très rapidement. La préparation est plongée pendant deux à dix secondes dans l'acide chromique, puis lavée aussitôt pendant le même temps dans de l'eau distillée.

Chloroforme (O. Josué). — La fixation est rapide. Il suffit de verser quelques gouttes de chloroforme absolument pur, sur la lame de sang, ou de plonger celle-ci dans un flacon contenant du chloroforme, de la retirer après quelques secondes, et de la laisser sécher à l'air.

Vapeurs de sublimé-iode (Dominici et Lenoble). — Le réactif est ainsi composé : on ajoute à 3 cent. cubes de teinture d'iode fraîche, 20 cent. cubes d'une solution saturée de sublimé dans l'alcool absolu. Le mélange se décolore au bout de quelques jours, mais il peut servir encore longtemps pour la fixation.

La fixation est obtenue en exposant, pendant quinze secondes, la préparation de sang aux vapeurs du mélange dont on a déposé quelques gouttes dans un godet.

LIQUIDE DE FLEMMING. — Jolly[1] a indiqué un nouveau procédé de fixation qui consiste, après avoir étalé le sang, à le plonger immédiatement, sans provoquer la dessication, dans un réactif fixateur composé de :

Acide chromique à 1 p. 100	15 parties.
Acide osmique à 2 p. 100	4 —
Acide acétique cristallisable	1 —

La lame est laissée dix minutes dans le mélange, puis lavée à l'eau courante pendant dix minutes et séchée.

Ce procédé permettrait d'obtenir une fixation plus parfaite des noyaux cellulaires dans lesquels le réseau chromatique se dessine avec plus de netteté.

LIQUIDE SUBLIMÉ IODÉ (Dominici). — On mélange 10 cent. cubes de teinture d'iode fraîche avec 90 cent. cubes de la solution de sublimé saturé à chaud dans l'eau. Il se fait un précipité; on filtre. Les lames de sang sont plongées dans le liquide filtré durant 25 secondes. On lave ensuite à l'eau courante.

La solution fixatrice ne se conserve pas plus de deux à trois heures; il faut donc la préparer extemporanément.

AUTRES PROCÉDÉS. — On peut encore employer *l'acide picrique*, suivant la formule de Kleinenberg :

Eau	100
Acide sulfurique	2
Acide picrique	à saturation.

Le *formol en solution alcoolique* à 1 p. 100 qui fixe en 1 minute ;

Les *vapeurs de formol* en plaçant quelques gouttes de formol à côté des préparations sous une cloche de verre, durant 5 minutes ;

Les *vapeurs d'acide osmique* en solution à 2 p. 100 à la température de 37° qui fixent en quelques secondes le sang non desséché (Dominici) ;

Le *liquide de Flemming* fort pendant dix minutes, suivi d'un lavage à l'eau courante.

Le *mélange de Nikiforoff* auquel on ajoute du *sublimé* dans la proportion suivante :

Alcool-éther	60 cc.
Solution alcoolique saturée de sublimé	5 gouttes.

ce qui donne une fixation en l'espace de cinq minutes,

[1] JOLLY. *Arch. de méd. expériment.*, janvier 1902.

Beaucoup de ces réactifs (chaleur sèche, vapeur d'acide osmique, acide chromique) donnent des fixations suffisantes pour servir à toutes les colorations.

Certains réactifs, au contraire, fixent avec plus de perfection, soit les granulations des leucocytes (chaleur, acide osmique, acide chromique, chloroforme, vapeurs de sublimé iodé), soit le noyau des leucocytes (alcool-éther, liquide de Flemming), soit le protoplasma des hématies (acide chromique, acide osmique, alcool-éther) et deviennent le réactif de choix lorsqu'on veut mettre en évidence l'un de ces éléments du sang.

Nous verrons plus tard, lorsque nous aurons étudié les réactifs colorants, que si pour une technique rapide on peut n'employer qu'un des fixateurs bons à tout faire de la première catégorie, il est au contraire préférable, si l'on veut avoir une technique soignée, d'user d'un jeu de fixateurs qui permettent l'action élective de certains colorants spéciaux sur les divers éléments du sang.

B. **Coloration.** — La coloration des éléments du sang est basée sur les affinités chromatiques distinctes que présentent les diverses parties de ces éléments.

Ces affinités sont de trois ordres :

1° Certains éléments se teintent par les couleurs dites basiques comme le bleu de méthylène, le vert de méthyle, le brun de Bismarck, le méthyl-violet, la thionine, le bleu de Unna, le bleu de toluidine. On dit qu'ils sont *basophiles* : tels sont les noyaux cellulaires qui tous, avec une intensité plus ou moins grande, prennent le colorant basique ; les corps cellulaires, les granulations protoplasmiques, sont quelquefois aussi basophiles, mais généralement à un plus faible degré ;

2° D'autres éléments se teintent au contraire par les couleurs acides, comme l'éosine, l'orange, la fuchsine acide, etc. On les dit *acidophiles;* tels sont le protoplasma des hématies et certaines granulations protoplasmiques des leucocytes.

Il ne faut pas attribuer une signification vraiment chimique à cette division des couleurs d'aniline en couleurs acides et basiques donnée

par Ehrlich[1]. La dénomination de couleur acide n'implique nullement une réaction spécifique sur la teinture de tournesol ; on ne peut pas déduire de leur affinité colorante que les diverses parties constituantes des leucocytes aient des affinités chimiques acides ou basiques.

On assimile les couleurs d'aniline à des sels, et on donne le nom d'acides aux couleurs dans lesquelles la substance qui colore tient la place d'un acide dans la combinaison chimique ; le nom de basiques aux autres. Ainsi l'éosine sera considérée comme une couleur acide parce qu'elle est un éosinate de soude ; tandis que le bleu de méthylène qui est un chlorure de tétraméthylthionine sera classé parmi les couleurs basiques.

3° Un troisième groupe d'éléments prennent indifféremment les colorants basiques ou acides, ou bien se teintent simultanément par ces deux variétés de colorants, en prenant un ton intermédiaire lorsqu'on emploie un mélange de couleurs basiques et acides dans certaines proportions. On les dit *amphophiles* ou *neutrophiles*. De ce nombre sont les protoplasmas de beaucoup de corps cellulaires et les granulations de certains leucocytes.

Ces principes établis, nous indiquerons les principales colorations utilisables.

1° Coloration par l'hématéine-éosine. — La préparation est soumise d'abord à l'action de l'hématéine préparée suivant la formule de Mayer :

Hématéine	1 gr.
Alcool	100 cc.

Verser la solution colorée dans la solution suivante chaude :

Alun	50 gr.
Eau distillée bouillante	1000 gr.

Ajouter un cristal de thymol. Filtrer après refroidissement et conserver dans l'obscurité.

On laisse agir l'hématéine plus ou moins longtemps, suivant son activité, qui est déterminée par l'expérience, puis on lave rapidement à l'eau ; les noyaux seuls doivent se colorer, les hématies doivent rester incolores.

[1] Erlich. Ueber die specifischen Granulationen des Blutes. *Verhandlung der physiol. Gesells. zu Berlin*, 1878-79, n° 20; et *Farben analytische Untersuchungen zur Histol. und Klinik des Blutes*. Berlin, 1891.

On colore ensuite lentement avec une solution aqueuse d'éosine à l'eau à 0,5 p. 100, jusqu'à ce que les hématies aient pris une teinte franchement rose.

On lave à l'eau, et on laisse sécher la préparation.

J. Courmont et Montagard recommandent de colorer d'abord par l'éosine, de laisser sécher et de colorer ensuite par l'hématéine.

On obtient ainsi de très belles préparations dans lesquelles les noyaux leucocytaires et les hématies se dessinent avec une netteté parfaite ; le protoplasma des leucocytes mononucléaires et celui des leucocytes polynucléaires a pris une teinte lilas clair, les granulations éosinophiles sont très nettes et ont pris une belle teinte rose. Mais dans ces préparations, très utiles pour étudier les noyaux et les granulations éosinophiles, les granulations neutrophiles et basophiles passent inaperçues.

Dans cette méthode, on peut remplacer l'hématéine de Mayer par l'hématoxiline de Bœhmer, de Delafield, de Renaut, etc.; l'éosine peut être remplacée par l'aurantia. On peut encore employer le mélange suivant indiqué par Ehrlich :

Eosine (cristall.)	0 gr. 5
Hématoxyline	2 gr.
Alcool absolu	àà 100 gr.
Eau distillée	àà 100 gr.
Glycérine	àà 100 gr.
Acide acétique glacial	10 gr.
Alun	en excès.

Laisser reposer la solution pendant quelques semaines, le mélange colore en une 1/2 heure à 2 heures.

2° Coloration par l'éosine — bleu de méthylène (Chenzinsky). — La préparation est placée pendant 6 à 24 heures à l'étuve, dans un vase hermétiquement fermé, contenant la solution suivante :

Solution aqueuse concentrée de bleu de méthylène	40 cc.
Solution d'éosine à 0,5 p. 100 dans l'alcool à 70°	20 cc.
Eau distillée	40 cc.

Méthode de Bensaude. — On peut obtenir la même coloration plus rapidement par la méthode suivante :

Colorer pendant 3 minutes à chaud dans la solution :

Eosine	0 gr. 50
Alcool à 70°	100 gr.

Laver à l'eau. Colorer pendant 3 minutes à froid dans une solution aqueuse concentrée de bleu de méthylène. Laver à l'eau. Laisser sécher à l'air.

Par cette méthode, les noyaux et les granulations basophiles se colorent en bleu, les hématies en rose, les granulations acidophiles en rouge vif.

MÉTHODE DE ZIEMANN. — On prépare une solution de :

Bleu de méthylène méd. pur (Höchst)	1 gr. 5
Borax	2 gr. 5
Eau distillée	100 gr.

et une solution de :

Eosine (marque B A ou A G, Höchst)	0 gr. 1
Eau distillée	100 gr.

Les deux solutions sont mélangées dans une éprouvette graduée dans la proportion de 1 à 4, et versées sur les lames de sang placées au fond d'une boîte de Pétri. Après 5 minutes, la pellicule irisée qui s'est formée à la surface du liquide est enlevée, et la préparation apparaît d'un bleu violet intense. Elle est alors plongée dans une solution très étendue d'acide acétique, d'où elle ressort rouge, puis lavée à l'eau, séchée et montée dans le baume.

3° COLORATION PAR LE TRIACIDE D'EHRLICH. — La solution triacide d'Ehrlich est fabriquée de la manière suivante :

On commence par préparer des solutions aqueuses saturées d'orange, de fuchsine acide et de vert de méthyle, qu'on laisse reposer durant plusieurs jours jusqu'à clarification complète.

On mélange ensuite :

Solution d'orange	13-14 cc.
Solution de fuchsine acide	6-7 cc.
Eau distillée	15 cc.
Alcool	15 cc.
Vert de méthyl	12,5 cc.
Alcool	10 cc.
Glycérine	10 cc.

Les solutions, mesurées avec la même éprouvette, sont ajoutées dans l'ordre indiqué ci-dessus. A partir de l'addition du vert de méthyle, le mélange sera fortement agité. La solution peut être employée immédiatement et se conserve assez longtemps.

Il est difficile de fabriquer soi-même la solution de triacide d'Ehrlich ; il est préférable d'utiliser les solutions commerciales telles que celles de Grübler. Il est inutile d'avoir une grande provision de triacide, la solution s'altérant assez rapidement. Elle doit être versée directement sur la préparation sans filtration.

Morel et Doléris ont indiqué un procédé de perfectionnement à apporter à la préparation du triacide. Aux solutions colorantes mélangées dans les proportions indiquées par Ehrlich, on ajoute un volume égal d'une solution à 8 p. 100 de formol dans l'eau distillée et de 1 p. 100 d'acide acétique. Le formol fixe le vert de méthyle.

Les préparations fixées par la chaleur se colorent en 15 à 20 minutes dans le triacide. On lave soigneusement à l'eau et on sèche ; on peut aussi laver à l'alcool absolu, les granulations apparaissent plus nettes, mais les noyaux sont plus pâles.

Par le procédé d'Ehrlich, les noyaux sont bleu verdâtre, les hématies sont brunâtres ou cuivrées, les granulations acidophiles et les granulations neutrophiles rouge violet, les granulations des mastzellen restent claires et incolores.

4° Bleu de toluidine — éosine — orange (Dominici). — Les lames de sang, fixées par leprocédé de Dominici, sont colorées de la façon suivante : on les soumet d'abord durant deux minutes à l'action d'une solution faite par le mélange en parties égales de solutions d'éosine (Grübler) et d'orange (Grübler) dans l'eau distillée à 1 p. 100. On lave à l'eau courante.

On colore ensuite durant deux minutes par une solution dans l'eau distillée de bleu de toluidine (Grübler) à 1 p. 200. On lave à l'eau courante.

On décolore ensuite très rapidement avec l'alcool à 60° ; puis on déshydrate à l'alcool absolu. Le passage dans l'alcool absolu doit être très rapide si l'on ne veut pas obtenir une décoloration complète.

Les granulations basophiles sont colorées en bleu ; les neutrophiles en violet rouge ; les acidophiles en rouge orangé ou en rose.

Pour avoir une bonne préparation il faut suivre avec une précision absolue la technique indiquée ; avoir un alcool titrant exactement 60°, etc.

5° Coloration par la thionine. — La solution de thionine phéniquée est préparée de la façon suivante (Nicolle) :

Thionine	0 gr. 50
Alcool absolu	10 gr.

Ajouter peu à peu après dissolution :

Eau phéniquée à 1 p. 100	100 gr.

On fait agir la thionine une à deux minutes sur les préparations, puis on lave à l'eau et on sèche.

Les noyaux sont colorés en bleu violet, les hématies en vert, les granulations des mastzellen se détachent en violet rouge.

Certains auteurs préfèrent une solution hydroalcoolique de thionine qui colorerait mieux les granulations des mastzellen :

Thionine	0,3 gr.
Alcool absolu	10 —
Eau phéniquée à 1 p. 100	100 —

6° Bleu de méthylène polychrome. — Le bleu polychrome de Unna, étendu

d'une égale quantité d'eau donne de très belles préparations. On fait agir une à deux minutes le mélange sur le sang; on lave soigneusement à l'eau; puis on décolore par l'alcool absolu ce qui permet d'obtenir une électivité plus grande de la matière colorante.

On peut aussi employer de la même façon, : le *bleu de toluidine* ou le *bleu de méthylène* en solution aqueuse à 1 p. 100.

Les préparations de sang colorées par l'un des procédés que nous avons indiqués peuvent être conservées longtemps à l'abri de la poussière et de la lumière; si on doit les regarder de temps en temps, il est bon de les monter dans le baume du Canada au xylol et de recouvrir d'une lamelle.

C. **Méthode des coupes histologiques.** — On peut aussi, pour étudier le sang, le monter après fixation dans la paraffine et le débiter en coupes histologiques.

Grawitz [1] recommande le procédé suivant : on laisse tomber une goutte de sang dans un flacon rempli de liquide de Flemming. Au bout de 24 heures, on lave à l'eau courante, puis on durcit dans l'alcool, on monte dans la paraffine, on coupe et on colore, comme s'il s'agissait d'un tissu ordinaire.

§ III. — Coloration du sang vivant.

On a essayé de colorer les éléments du sang encore vivants, sans leur faire subir au préalable la dessication et la fixation qui peuvent altérer leur forme et leur réaction.

La méthode indiquée par Ito [2], puis par Rosin et Bibergeil [3] est la suivante : On prépare un certain nombre de lamelles sur lesquelles on étale, au moyen du bord d'une autre lamelle, une goutte de solution colorante, de manière à obtenir une couche mince et régulière, sans grumeaux et assez fine pour apparaître à peine sur un fond blanc. Les solutions alcooliques s'étendent plus facilement et plus régulièrement que les solutions aqueuses. Les plus employées sont les solutions de bleu de méthylène et de rouge neutre. On peut aussi employer les combinaisons suivantes : éosine bleu de méthylène; triacide de Pappenheim; rouge de magenta, vert de méthyle [4].

Une goutte du sang à examiner est étalée sur une de ces lamelles sèches, très

[1] GRAWITZ. *Methodik der klin. Bluluntersuchungen.* Berlin, 1899.
[2] ITO. *Allgem. medic. Centralzeit.* 1901.
[3] ROSIN et BIBERGEIL. Ergebnisse vitaler Blutfärbung. *Deut. med. Woch.*, 16 janvier 1902.
[4] Le bleu de méthylène polychrome peut être préparé suivant la formule de Goldhorn : à 2 gr. de bleu de méthylène dissous dans 300 cent. cubes d'eau chaude, 4 gr. de carbonate de lithine sont ajoutés avec agitation constante. Le mélange est chauffé au-dessus du bain-marie, dans une capsule découverte, pendant 10 ou 15 minutes, et remué avec un agitateur. Il est ensuite embouteillé sans filtration, et après quelques jours, sa réaction est corrigée par une solution d'acide acétique à 5 p. 100 jusqu'à alcalinité faible.

rapidement, en couche mince, au moyen du bord d'une autre lamelle. Puis sans attendre la dessication, la lamelle recouverte de sang est placée, la face imprégnée en bas, sur une lame concave recouverte à l'avance de vaseline ; la préparation est fortement pressée, ses bords encore recouverts de vaseline, de façon à empêcher le dessèchement.

Le sang reste ainsi longtemps frais ; les leucocytes montrent des mouvements amiboïdes durant 48 heures ; les plaquettes sanguines sont immobiles, contrairement à l'opinion de Deetjen ; les globules rouges, immobiles, gardent leur forme durant une semaine.

Avec le bleu de méthylène, les éléments du sang subissent des colorations et décolorations successives. Les leucocytes prennent le bleu d'une façon diffuse, puis le cèdent aux hématies qui sont dans leur voisinage, et le reprennent de nouveau au moment de leur mort aux hématies qui se décolorent. Les différentes espèces de leucocytes ne se colorent pas de la même façon. Les plaquettes se colorent en bleu, plus fortement à leur centre. Les hématies présentent souvent des granulations basophiles dans leur protoplasma.

Ces colorations du sang, difficiles à obtenir, ne peuvent servir que dans des cas exceptionnels. Himmel pense que le rouge neutre a une élection pour les substances phagocytées par les leucocytes vivants.

MENSURATION DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

§ 1er. — **Technique.**

La mensuration n'a guère été appliquée au point de vue pratique qu'à l'étude des globules rouges.

Un observateur exercé apprécie assez facilement le diamètre des globules rouges sur des préparations de sang sec ; il est aisé de noter ainsi la proportion relative des grands et des petits globules et celle des globules moyens.

Cette approximation est suffisante dans la majorité des cas.

La mensuration exacte du diamètre des globules rouges se fait au moyen d'un *oculaire micrométrique* et d'un objectif à sec, la valeur des divisions de l'appareil optique ayant été déterminée à l'avance.

La *méthode de Malassez*[1] consiste à dessiner à la chambre claire, à

[1] Malassez. Nouveau procédé pour la mensuration des globules sanguins, règle globulimétrique. *Soc. de biologie*, 5 janvier 1889.

un grossissement de 1000 diamètres, d'après une bonne préparation de sang sec non coloré, une centaine de globules, et à évaluer ensuite le diamètre de ces dessins au moyen d'une règle calibrée (règle globulimétrique).

Aucun de ces procédés ne comporte une rigueur absolue. En effet, dans le sang normal, la dimension des hématies varie suivant les points de la préparation que l'on observe : les hématies sont plus larges dans les points où la couche de sang est mince et où la dessication a été instantanée que dans ceux où la couche est plus épaisse, parce que les hématies ont eu le temps de s'y rétracter avant de se dessécher complètement.

§ II. — Dimensions des globules rouges à l'état normal et pathologique.

Le diamètre moyen des hématies du sang normal est de 7 μ, 5, chez l'homme et chez la femme. Pour Hayem, il y a, sur 100 hématies : 75 moyennes, 12,5 grandes (8-9 μ) et 12,5 petites (6 μ). Il y aurait en outre quelques éléments nains, mesurant 3,5 à 6 μ.

Voici les valeurs indiquées par quelques auteurs à l'état normal :

	VARIATIONS.	MOYENNE.
Welcker	4,5-9,5 μ	7,2-8,1 μ
Hayem	6-8,8	7,5
Ehrlich	6,5-9	»
Laache	6-9	8,5
Gram	6,7-9,3	7,7-8

Variations physiologiques. — Le diamètre des hématies est plus considérable chez le fœtus ; il diminue progressivement chez le nouveau-né (Malassez).

Il n'est pas le même dans toutes les espèces animales, notion importante en médecine légale pour reconnaître l'origine du sang ; le cheval et surtout le mouton et la chèvre ont des globules plus petits que ceux de l'homme.

Mendelssohn[1] a constaté, chez les pigeons, que dans le jeûne, le nombre des grandes hématies augmente, tandis que celui des petites diminue ; après les saignées abondantes on voit une multiplication

[1] MENDELSSOHN. Thèse de St-Pétersbourg, 1902.

des petits éléments et une certaine stabilité des éléments moyens ; au cours de l'asphyxie aiguë, il y a élévation du nombre des éléments moyens, avec abaissement de celui des grands et invariabilité de celui des petits.

Variations pathologiques. — Dans les *anémies*, les différences de diamètre entre les globules augmentent ; les dimensions sont très irrégulières (anisocytose). A côté des *normocytes*, on voit un nombre plus ou moins grand de *microcytes* et de *mégalocytes*

Les microcytes sont des hématies de 1 à 4 μ de diamètre. Leur signification est mal connue. Pour les uns, ils représentent des hématies jeunes, encore incomplètement développées ; pour Hayem, ce sont des hématoblastes qui viennent de se transformer en hématies, et leur présence dans le sang des chlorotiques peut être interprétée dans le sens d'une régénération hématique. Pour d'autres auteurs, les microcytes résultent d'une destruction et d'une division des hématies dans le sang ; ce sont des fragments de globules (schistocytes d'Ehrlich) ; c'est ainsi que Grawitz interprète les microcytes que l'on rencontre en si grande abondance dans le sang des sujets atteints d'anémie pernicieuse. Peut-être aussi un certain nombre de microcytes dérivent-ils des microblastes.

Les macrocytes ou mégalocytes sont des hématies de 10 à 20 μ de diamètre. On admet, en général, que ces cellules dérivent des mégaloblastes de la moelle osseuse. Certains auteurs pensent aussi que les globules rouges, plongés dans un plasma dilué et de concentration moléculaire faible, se gonflent par absorption d'eau et prennent le caractère de mégalocytes (Herz) ; mais ce gonflement n'est guère admissible, car la concentration moléculaire du plasma sanguin varie dans des limites très restreintes.

Les mégalocytes se voient surtout dans les anémies chroniques graves ; pour certains auteurs, une proportion de mégalocytes supérieure à 10 p. 100, indique une anémie pernicieuse. On voit dans les préparations de sang, deux sortes de mégalocytes, les uns bien colorés, les autres, au contraire, très pâles ; pour Ewing, les mégalocytes pâles se voient dans les anémies pernicieuses secondaires, les mégalocytes colorés dans les anémies pernicieuses primitives.

Malassez a signalé une *augmentation* du diamètre globulaire moyen dans le choléra, le saturnisme, la chlorose, la leucémie, l'anémie pernicieuse progressive. Dans la cyanose chronique par affection congénitale ou acquise du cœur, Vaquez [1] a vu le diamètre des hématies généralement augmenté. De même dans le myxœdème infantile. Il en est de même dans l'ictère, d'après Vaquez et Ribierre [2]. L'augmentation du volume des hématies est constante et précoce ; elle se produit en même temps que l'ictère et disparaît quand tout pigment biliaire est éliminé du sang. Cette augmentation se voit surtout dans les ictères prolongés et les ictères graves. Elle peut être considérable ; le diamètre des globules peut atteindre 8 à 9 μ, et même 12 μ. Elle est d'ordre purement physique, car on peut la reproduire expérimentalement *in vitro*, en introduisant des globules normaux dans du sérum bilieux.

Dans l'hyperglobulie des altitudes on observe une *diminution* du diamètre des globules rouges et l'apparition de microcytes (5 à 5,5 μ) dans le sang. Le nombre des microcytes augmente pendant les premiers temps du séjour dans la station d'altitude ; plus tard, il décroit ; mais le diamètre moyen est cependant toujours plus petit chez les habitants des hauteurs que chez les habitants des plaines.

[1] Vaquez. *Soc. de biologie*, 2 mars 1895.
[2] Vaquez et Ribierre. *Soc. de biologie*, 19 juillet 1902.

TROISIÈME PARTIE

LE GLOBULE ROUGE

CHAPITRE PREMIER

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES GLOBULES ROUGES

---

§ I[er]. – Caractères anatomiques.

La présence des globules rouges est caractéristique du sang des vertébrés (l'amphioxus seul n'en possède pas) ; dans le sang des invertébrés il n'y a pas d'éléments figurés qui contiennent de l'hémoglobine, et si l'on trouve parfois de l'hémoglobine, elle est dissoute dans le plasma.

Chez les vertébrés, les hématies se présentent sous deux aspects, selon que l'on considère les mammifères ou les vertébrés ovipares : le caractère fondamental des hématies des mammifères adultes est l'absence de noyau ; chez les vertébrés ovipares, au contraire, l'hématie reste nucléée, même chez l'animal adulte.

GLOBULES ROUGES DES MAMMIFÈRES

Forme. — Les hématies sont des corpuscules arrondis, plats, biconcaves, comme on s'en rend compte facilement lorsqu'on examine au microscope les globules qui se présentent par le bord, par la tranche ; ceux-ci prennent alors, en effet, l'aspect d'un biscuit, d'un sablier peu étranglé en son milieu ; vus de face, ils apparaissent parfaitement discoïdes, à contour circulaire ; mais le disque a un aspect différent

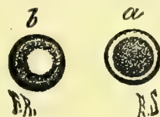


Fig. 43. — Un même globule rouge du sang de l'homme, vu en éloignant l'objectif (*a*), et le rapprochant (*b*) — Grossiss. de 1000 diamètres (Ranvier).

sur ses bords et à son centre : quand on éloigne un peu l'objectif, le bord devient brillant et le centre obscur ; quand on le rapproche, le centre devient clair, le bord obscur.

Tous les globules des mammifères ont la même forme, sauf ceux des caméliens, qui sont aussi biconcaves, mais elliptiques. Ces globules ne diffèrent que par la taille.

Diamètre. — Tandis que chez l'homme, comme nous l'avons vu, le diamètre moyen est de 7,5 μ et l'épaisseur 2 μ, dans la série des mammifères on observe d'assez grandes variations comme le montre le tableau suivant :

Singe	7,5 μ	Cheval	6,5 μ
Lapin	7	Mouton	5,5
Cobaye	7 à 8	Bœuf	5 à 6
Marmotte	7,4	Chat	5
Eléphant	9,4	Chèvre	4,5
Chien	6,7	Chevrotin de Java	2

Couleur. — La couleur des hématies isolées est jaune orangé, tirant légèrement sur le vert ; lorsque plusieurs globules sont superposés, la couleur tend à se rapprocher de la coloration rouge que présente le sang.

Structure. — Le globule rouge est constitué par un stroma albuminoïde, d'aspect homogène en général, et par un pigment, l'hémoglobine.

Le stroma, privé de son hémoglobine (hématies traitées par l'eau distillée), n'est pas visible au microscope, à moins qu'on ne le colore au moyen de l'iode ou de la fuchsine ; il reprend alors la figure de l'hématie. Il est formé d'une matière albuminoïde, insoluble dans l'eau, coagulable par la chaleur et par l'alcool, la globuline (Denis).

Schwann avait admis au globule rouge une membrane d'enveloppe ; cette opinion n'est plus acceptée par la plupart des histologistes.

En effet, si après avoir traité des hématies par l'alcool étendu d'eau, et ajouté de la glycérine, on voit les globules se rétracter et leur surface se plisser, comme s'il existait à ce niveau une fine membrane, il est impossible cependant d'isoler celle-ci. L'absence

de membrane d'enveloppe est d'ailleurs encore démontrée par ce fait que, si l'on chauffe une préparation de sang frais, on voit les hématies se gonfler, devenir sphériques, puis se fragmenter et se réduire en petites boules réunies par des filaments, ou s'incurver sur une face de manière à prendre l'aspect d'une calotte (Max Schultze, Hayem et Hénocque).

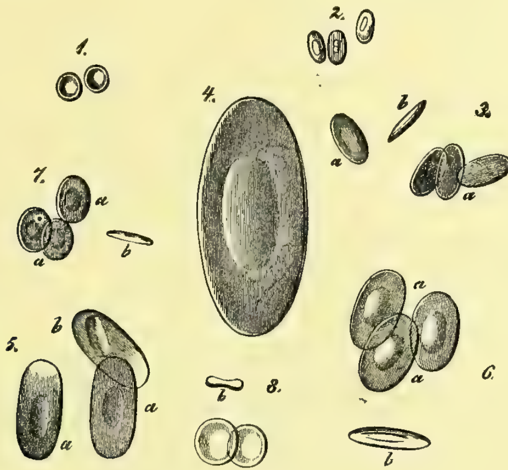


Fig. 44. — Divers types de globules rouges du sang (Hayem).

1. De l'homme; — 2. Du chameau; — 3. Du pigeon; — 4. Du protée; — 5. Du triton; — 6. De la grenouille; — 7. Du cobitis; — 8. De l'ammocète ou de la lamproie; — En *a* ces globules sont vus de face, en *b* de profil.

L'hypothèse d'une membrane d'enveloppe est d'ailleurs inutile pour expliquer la non diffusion de l'hémoglobine dans le plasma; comme nous le verrons au chapitre de l'hémolyse, on peut, avec Hamburger, considérer que le stroma tout entier se comporte comme une sorte de membrane semi-perméable par rapport au contenu. Tout au plus pourrait-on admettre à la périphérie de l'hématie une simple condensation du stroma.

GLOBULES ROUGES DES VERTÉBRÉS OVIPARES (HÉMATIES NUCLÉÉES)

Batraciens. — Les batraciens ont des hématies biconvexes qui apparaissent elliptiques de face, fusiformes de profil ; cet aspect tient à la présence d'un gros noyau central, non teinté d'hémo-

globine, qui apparaît par suite sur l'hématie vue de face, comme une tache claire.

Ce noyau est ovalaire et teinté d'une manière uniforme par les couleurs basiques, sans que l'on puisse distinguer en lui un réseau de chromatine. Il représenterait un noyau momifié et serait incapable de devenir karyokinétique. Si l'on fixe le sang par l'acide osmique, et si l'on fait agir une solution acétifiée de vert de méthyle, on voit que les noyaux présentent tantôt un filament chromatique continu, tantôt et plus souvent un réseau chromatique. Ranvier a montré que l'alcool au tiers, employé d'une manière progressive, le gonfle et y fait apparaître un ou deux nucléoles.

L'aspect des hématies nucléées n'est pas aussi homogène que celui des hématies anucléées. Hayem a montré que, lorsqu'on traite des hématies par un liquide qui dissout l'hémoglobine sans altérer le stroma, on peut voir parfois apparaître autour du noyau une atmosphère granuleuse. Souvent le stroma a un aspect finement réticulé ; mais, d'après Ranvier, cet aspect est dû à des plis existant à la surface de l'élément. Les hématies présentent un double contour que l'alcool dilué exagère ; on fait apparaître ce double contour vivement teint en rouge par le sulfate de rosaniline. Cette pseudo-membrane n'est d'ailleurs pas isolable et paraît n'être que la couche périphérique de l'élément condensé. Leurs dimensions sont relativement considérables : pour la grenouille, 22 μ dans le grand diamètre, 15 μ dans le petit ; 30 à 40 μ chez le triton ; 80 μ chez le protée ; 90 μ et plus chez l'amphioxus. Leur nombre est beaucoup moins grand par millimètre cube que celui des hématies et ne dépasse pas en moyenne 400 000.

Oiseaux. — Les oiseaux ont, comme les batraciens, des globules elliptiques, biconvexes, nucléés ; le noyau n'est pas bien visible sur le globule vivant intact, mais il apparaît nettement par l'effet des réactifs colorants ou après dessication brusque. Ces globules ont en moyenne 15 μ de long et 7 à 8 μ de large.

Poissons. — Les poissons ont des globules elliptiques, nucléés, comme ceux de la grenouille ; seuls les cyclostomes, dont les globules sont discoïdes, font exception.

§ II. — Caractères physiques.

Les hématies présentent deux propriétés physiques principales : l'élasticité et la viscosité.

Élasticité. — L'élasticité ou plasticité des hématies leur permet de se déformer à la moindre pression et de reprendre ensuite leur forme première lorsque la pression ne se fait plus sentir.

On constate facilement cette propriété en observant au microscope la circulation du mésentère ou de la membrane interdigitale de la grenouille : on voit les hématies pénétrer en s'étirant dans les capillaires trop étroits, buter contre les éperons, s'incurver, puis reprendre leur forme discoïde lorsqu'elles se trouvent à leur aise dans le plasma.

La plasticité des globules rouges peut être appréciée de la façon suivante (Malassez) : on applique une lamelle sur la moitié seulement de la goutte de sang qu'on vient de recevoir sur une lame de verre, puis on observe au microscope : on voit les globules rouges venir buter et se déformer momentanément contre les bulles d'air, comme ils le font contre la paroi des vaisseaux sanguins.

Tandis que les globules normaux sont très élastiques, les globules des saturnins sont rigides et peu modifiés par les pressions qu'ils subissent ; au contraire, les globules dans les anémies graves subissent des déformations plus faciles et plus durables, ce qui explique leur irrégularité sur des préparations de sang sec : il est probable que les déformations n'existaient pas dans les vaisseaux et se sont produites au moment de l'étalement.

Viscosité. — Les hématies présentent une certaine viscosité qui leur permet d'adhérer entre elles et de se disposer en piles de monnaie, comme on l'observe quelquefois dans les petits vaisseaux d'un animal vivant quand la circulation y est très ralentie, ou bien dans les préparations microscopiques de sang.

Cette disposition ne tient pas à la production de la fibrine, comme l'avait supposé Dogiel, puisqu'elle se manifeste également dans une goutte de sang préalablement défibriné ; elle tient à une attraction

physique que subissent tous les corps plats mobiles dans un liquide, lesquels tendent toujours à se mettre en rapport par leur plus grande surface (Welcker). Elle est en rapport aussi avec un certain degré de viscosité de la substance du globule ; quand on essaie de séparer des globules empilés, on voit que ces éléments s'étirent plus ou moins, et une fois écartés, restent adhérents par une sorte de filament ténu, qui ne tarde pas à se rompre ; ce filament serait constitué, d'après Weber et Suchard, par la substance même du globule.

§ III. — **Rôle des globules rouges.**

Les hématies, grâce à leur hémoglobine, sont des fixateurs, des condensateurs, des convoyeurs d'oxygène. Ils empruntent celui-ci (voir chap. Gaz du sang) à l'air extérieur au niveau des capillaires des poumons et vont ensuite le distribuer aux tissus.

On admet volontiers que les hématies, de même que les spermatozoïdes et contrairement aux leucocytes, ne sont pas des cellules, mais des organites dérivés de la cellule, incapables de reproduction. Ce ne sont pas cependant des éléments morts, car ils conservent une composition chimique différente de celle du milieu ambiant et sont le siège de phénomènes nutritifs nettement caractérisés.

Si cette idée n'est pas contestable pour les hématies des mammifères, elle est loin d'être démontrée pour les hématies des ovipares ; l'existence de chromatine dans le noyau des globules rouges nucléés ferait de ces éléments des cellules capables de reproduction, ayant donc toutes les propriétés de la cellule en activité, aussi bien chez l'adulte que chez l'embryon.

Quoique les globules rouges non nucléés, n'ayant plus la valeur de cellules, paraissent des éléments morphologiquement inférieurs aux hématies nucléées et surtout aux hématies nucléées embryonnaires, qui sont capables de se reproduire par division, ce sont des éléments fonctionnellement plus parfaits. Chez le globule rouge nucléé, en effet, ce processus de spécialisation s'est comme arrêté en route ; chez le globule rouge sans noyau, le travail de spécialisation a été poussé plus loin : ce n'est plus qu'un fragment proto-

plasmique de cellule hémoglobique sans substance nucléaire ; ce n'est plus une cellule ; toutes les fonctions de la vie cellulaire semblent avoir disparu, sauf une seule, qui a pris alors un développement extrême, *la fonction respiratoire.* Il en résulte que si le globule sans noyau a une vie individuelle, une vie organique moins active que le globule nucléé, il remplit ses fonctions sociales, il respire avec une intensité bien autrement grande, puisqu'il n'est pas une seule de ses molécules qui ne contienne de l'hémoglobine ; bref, l'adaptation à la fonction est chez lui aussi parfaite que possible (Malassez).

La forme biconcave des hématies de l'homme semble, à ce point de vue, être aussi la forme la plus parfaite, puisque c'est elle qui, pour un même volume, offre la plus grande surface d'oxydation.

La réduction du volume de chaque hématie et, par suite ,l'augmentation du nombre d'hématies par millimètre cube de sang, semble enfin réaliser encore un autre perfectionnement fonctionnel ; aussi les dimensions des globules ne sont-elles nullement en rapport avec la taille des animaux, mais bien avec l'activité de la respiration : ils sont plus gros chez les animaux à sang froid, plus petits chez les animaux à sang chaud. M. Duval fait aussi remarquer que, pour une même famille animale, telle que celle des rongeurs, les globules rouges les plus gros s'observent chez les animaux hibernants, c'est-à-dire chez ceux qui, pendant une partie de leur vie, ont des échanges respiratoires très peu actifs.

CHAPITRE II

ORIGINE DES GLOBULES ROUGES

Tandis que les batraciens et les oiseaux ont toujours dans leur sang, aux divers stades de la vie, des globules rouges à noyau, les mammifères, au contraire, ne possèdent d'hématies nucléées en quantité notable dans le sang circulant, que pendant les premiers temps de la vie fœtale, ces hématies nucléées étant dans la suite remplacées par des hématies sans noyau.

L'origine des hématies nucléées, véritables cellules complètes, capables de reproduction grâce à leur noyau, ne soulève aucune difficulté d'interprétation ; tous les hématologistes font dériver les cellules rouges nucléées du sang soit des cellules semblables en circulation, soit des hématies nucléées des organes hématopoïétiques.

Pour les hématies privées de noyau, incapables de reproduction, qui n'ont pas la valeur de cellules, le problème apparaît beaucoup plus obscur et de solution délicate.

HÉMATIES NUCLÉÉES

Les globules rouges sont les premiers éléments figurés qui apparaissent dans le sang ; leur formation précède celle des leucocytes, d'après Van der Stricht [1].

Les premières hématies nucléées se forment en même temps que les premiers vaisseaux capillaires : le processus est à la fois hémo et vaso-formateur.

§ Ier. — **Îlots et cordons de Wolff.**

Chez les oiseaux, — et les observations faites sur les autres vertébrés semblent donner des résultats concordants, — les premiers germes

[1] Van der Stricht, *Arch. belges de biologie*, t. XII, 1892.

vasculaires apparaissent en dehors du corps de l'embryon, dans l'aire opaque, c'est-à-dire dans les parois de la vésicule ombilicale ; on voit, en effet, à ce niveau, de place en place, des agglomérats de cellules, auxquels on a donné le nom d'*îlots de Wolff*. Ces agglomérats sont formés de cellules, toutes semblables les unes aux autres et si tassées que Vialleton a pu les considérer comme une masse homogène, parsemée de noyaux formant un véritable plasmodium. Ces cellules sont cependant en réalité bien distinctes.

Les îlots de Wolff émettent des prolongements qui se rejoignent et s'anastomosent les uns avec les autres de façon à constituer un réseau de cordons, *cordons de Wolff*, dont les îlots ne sont plus que les nœuds.

Les cellules de ces îlots et de ces cordons de Wolff ne tardent pas à se différencier ; les cellules périphériques qui sont à la surface de l'îlot ou du cordon s'aplatissent, s'étalent, se soudent ; leurs noyaux deviennent fusiformes et ainsi est constituée une paroi qui prend tous les caractères d'un endothélium de vaisseau capillaire (le nitrate d'argent ne révèle pas cependant à ce niveau de lignes de démarcation entre les cellules).

D'autre part, les éléments situés en dedans des précédents s'isolent nettement, deviennent libres dans une faible quantité de liquide albumineux qui se produit entre eux ; leur protoplasma se charge d'hémoglobine : ce sont là les hématies primordiales ; elles ont la valeur d'hématies par leur protoplasma chargé d'hémoglobine, mais ce sont de véritables cellules en activité, comme le montrent le réseau chromatique de leur noyau et les phénomènes de division karyokinétique qu'il est susceptible de présenter.

Nous ne discuterons pas sur l'origine exacte des îlots de Wolff. Tandis que pour les uns (Van der Stricht[1]), ce sont des éléments mésodermiques, pour d'autres (Mathias Duval[2]), ce sont des éléments d'origine endodermique qui, bientôt, vont pénétrer dans le mésenchyme et l'accompagner partout où il se développera.

Les réseaux vasculaires primitifs se multiplient et s'étendent,

[1] Van der Stricht. L'origine des premières cellules sanguines et des premiers vaisseaux sanguins. *Bull. Acad. royale de Belgique*, 29 avril 1899.
[2] Mathias Duval. *Le placenta des rongeurs*. Paris, 1892, p. 306.

non seulement dans l'aire vasculaire, mais aussi dans le corps de l'embryon ; cette extension du réseau capillaire se produit grâce à la formation de pointes d'accroissement, d'abord pleines, puis canaliculées, dont la lumière se met en communication avec les vaisseaux déjà formés. Au niveau de ces pointes d'accroissement, la formation des hématies nucléées s'accomplit comme dans les îlots de Wolff.

§ II. — Organes hématopoïétiques.

La formation d'hématies s'observe au niveau de tout le réseau vasculaire, et l'on voit même des divisions karyokinétiques dans des hématies du sang circulant. Le maximum d'activité du processus hémo-formateur a cependant certains lieux d'élection : c'est d'abord l'aire vasculaire même ; dans cette région qui constitue les parois de la vésicule ombilicale, grâce à la pénétration des éléments nutritifs contenus dans la vésicule, les hématies trouvent un terrain favorable à leur division et à leur développement ; ce sont ensuite le foie et la rate embryonnaires, toutes régions où la circulation est peu active et où la stase sanguine, entre autres conditions, paraît faire de ces capillaires des centres de prolifération.

Foie. — Le foie joue un rôle important dans la formation des hématies, à la période embryonnaire. Pour les uns, les hématies nucléées préexistant dans la circulation générale se déposent dans les capillaires du foie et s'y multiplient activement. D'après Renaut, la formation des globules rouges se fait dans cet organe par un mécanisme analogue à celui qui a présidé à la formation du sang dans l'aire vasculaire ; des éléments mésodermiques pénètrent entre les travées hépatiques sous forme de véritables cellules vaso-formatives donnant naissance à la fois aux capillaires et aux globules.

Pour Van der Stricht, après une courte phase transitoire, pendant laquelle le foie se comporte simplement comme un organe quelconque, possédant des capillaires veineux, où les érythroblastes préexistants apportés par la circulation peuvent se multiplier, cet organe agit pendant toute la durée de la vie intra-utérine comme un véritable organe hématopoïétique. Des capillaires afférents se déta-

chent des capillaires de formation secondaire qui pénètrent à l'intérieur même des travées du foie ; ces capillaires sont de véritables capillaires hématopoïétiques : on y distingue une paroi propre, endothéliale, et des cellules à noyau qui se multiplient par karyokinèse et ne sont autres que des hématies nucléées qui vont se transformer en hématies adultes et passer dans la circulation générale par les vaisseaux efférents.

Rate. — Dans la rate, les hématies se forment au niveau de la pulpe aux dépens des hématies nucléées qui se reproduisent par karyokinèse.

Moelle osseuse. — D'après Van der Stricht, le processus formateur serait le même dans la moelle osseuse que dans la rate.

Tels sont les phénomènes qui s'accomplissent pendant les deux premiers mois de la vie intra-utérine ; période pendant laquelle les hématies de la circulation sanguine naissent toutes d'hématies nucléées préexistantes, et possèdent elles-mêmes un noyau.

Vers la fin du deuxième mois de la vie fœtale chez l'homme, on voit apparaître les premiers globules rouges dépourvus de noyau ; ces hématies sont d'abord clairsemées et les hématies nucléées sont encore en majorité ; mais dès la fin du troisième mois, les hématies sans noyau l'emportent sur les hématies nucléées ; celles-ci vont en diminuant progressivement et l'on n'en retrouve plus qu'un très petit nombre, dans les derniers mois de la gestation et au moment de la naissance.

D'après Hayem, chez le fœtus de 6 mois on peut encore trouver quelques hématies nucléées, mais à 7 mois on n'en trouve plus ni dans le sang circulant ni dans le sang qui sort de la rate et de la moelle osseuse.

HÉMATIES ANUCLÉÉES

Trois théories peuvent rendre compte du mode de formation des hématies anucléées :

1° Les hématies naissent dans les *organes hématopoïétiques aux dépens des hématies nucléées ;*

2° Les hématies se développent dans les *cellules vaso-formatives* ;

3° Les hématies *dérivent des hématoblastes de Hayem.*

§ Ier. — Dans les organes hématopoïétiques aux dépens des hématies nucléées.

L'hypothèse la plus simple est que les hématies anucléées du sang circulant dérivent des hématies nucléées qui, bien qu'ayant disparu du sang, persistent en grande quantité dans les organes hématopoïétiques.

Chez le fœtus. — Un coup d'œil jeté sur la structure des organes hématopoïétiques aux divers stades de la vie embryonnaire et de la vie extra-utérine nous montre que, *dans les premiers mois*, c'est d'abord le foie qui est le siège principal des hématies nucléées ; vient ensuite la rate, puis la moelle osseuse qui joue un rôle beaucoup moins important.

Dans les derniers mois, au contraire, le rôle du foie et celui de la rate vont en diminuant ; la moelle osseuse absorbe graduellement la fonction hématopoïétique et représente, au moment de la naissance, le principal siège de la formation des hématies nucléées.

Chez le nouveau-né. — Néanmoins, chez la plupart des enfants, à la naissance, le foie et moins constamment la rate, contiennent encore de nombreuses cellules rouges à noyau. Dans quelques cas même, d'après Ewing, la proportion des hématies nucléées dans le foie est très considérable et l'on peut en trouver de nombreux amas éparpillés le long des capillaires portes.

Au moment de la naissance, le foie continue pendant quelque temps son rôle hématopoïétique, ainsi du moins que Dominici puis Nattan-Larrier [1] l'ont observé chez le lapin nouveau-né. Il forme des hématies nucléées soit dans les fins capillaires, soit dans les îlots globuloformateurs qui paraissent isolés des capillaires voisins.

[1] NATTAN-LARRIER. Thèse Paris, 1902.

Ces îlots constituent de véritables chambres d'incubation ; dans ces chambres se formeraient surtout des mégaloblastes. D'après Dominici, la rate et même les ganglions mésentériques du lapin, renferment toujours, pendant les premières semaines, des hématies nucléées ; on trouve aussi quelques îlots disséminés dans le grand épiploon.

Chez l'adulte. — Chez l'homme adulte, le foie et la rate ne contiennent plus d'hématies nucléées, et comme l'ont montré Neumann et Bizzozero qui firent presque en même temps cette découverte en 1868, c'est la moelle osseuse qui devient le dépôt exclusif des hématies nucléées. Ces hématies, comme les autres cellules myéloïdes, sont normalement confinées dans la moelle rouge ; c'est-à-dire que, dans l'enfance et jusqu'à la 16e année, on les rencontre, avec des variations considérables, dans les cavités de tous les os ; mais que plus tard elles ne persistent que dans les os plats, les côtes, les vertèbres, les tiers supérieur et inférieur des os longs.

Tel est, chez l'adulte, le processus habituel de formation des hématies. A l'état physiologique, cette évolution ne se fait que dans la moëlle osseuse ; mais il n'en est plus ainsi à l'état pathologique : nous verrons en étudiant les organes hématopoïétiques que, dans certaines infections et au cours de certaines anémies aiguës et chroniques de la première et de la seconde enfance, les hématies nucléées peuvent se former dans la rate, et même dans les ganglions lymphatiques et dans le foie, et y donner naissance à des hématies adultes.

THÉORIES DE LA TRANSFORMATION DES HÉMATIES NUCLÉÉES EN HÉMATIES SANS NOYAU.

Pour la plupart des hématologistes, le globule rouge privé de noyau dérive de l'hématie nucléée des organes hématopoïétiques ; mais le mode de formation n'est pas compris par tous de la même façon. Ce qui semble démontré, c'est que la transformation se fait dans les organes hématopoïétiques, car on ne retrouve dans le sang aucune trace d'hématie nucléée, ou de forme intermédiaire.

Trois théories principales essaient de rendre compte de cette transformation : la théorie de la dissolution, la théorie de l'expulsion du noyau, la théorie du bourgeonnement protoplasmique.

A. **Théorie de la dissolution** — Kölliker, Bizzozero, Neumann[1], Löwit[2], Foa, Askanazy, Schaumann, Grawitz pensent que le noyau disparaît graduellement dans l'intérieur de la cellule, en vertu d'une véritable dissolution.

On a objecté à cette théorie qu'il était rare de constater dans la moëlle rouge les derniers stades de la disparition du noyau. Schmidt, Spuler, Israël et Pappenheim[3], Maslow prétendent cependant avoir trouvé ces derniers stades en abondance.

B. **Théorie de l'expulsion.** — Rindfleisch[4] le premier, et plus tard Howell, ont décrit en détail le ratatinement, puis finalement l'expulsion du noyau.

D'après Ehrlich, le noyau se rapproche de la périphérie du globule, sort de la cellule en s'étirant et en prenant des formes très variées pour devenir enfin un noyau libre et arrondi qui s'entoure à nouveau de protoplasma et fait souche ainsi d'un nouveau globule rouge suivant une série indéfinie.

Pour Van der Stricht, la formation de l'hématie adulte se ferait bien par expulsion du noyau ; mais ce dernier ne pourrait plus servir à la formation de nouvelles hématies ; il deviendrait en quelque sorte un corps étranger qui se fragmenterait et se dissoudrait ou bien serait englobé et phagocyté par les mégakaryocytes, cellules géantes de la moelle osseuse.

Dominici a pu suivre, sur des coupes de moëlle osseuse et de rate, toutes les phases de l'expulsion du noyau ; ce qui répond à l'objection des auteurs qui reprochent aux partisans de la théorie de l'expulsion d'avoir étudié ce processus *in vitro*, c'est-à-dire dans des conditions qui peuvent provoquer artificellement la sortie mécanique du noyau.

1 Neumann. *Archiv f. Heilkunde*, 1869, Bd. X ; et *Zeit. f. klin. Med.* 1881, Bd. III.
2 Löwit. *Arch. f. mikros. Anatomie*, 1891, Bd. XXXVIII.
3 Pappenheim. *Virchow's Archiv*, Bd. CLI, s. 89, 1898.
4 Rindfleisch. *Arch. f. mikros. Anat.*, Bd. XVII.

C. **Théorie du bourgeonnement.** — Malassez [1] n'admet pas l'expulsion ou la dissolution intracellulaire du noyau de l'hématie. Pour lui, la cellule hémoglobique, souche du globule rouge, forme des bourgeons qui grossissent et se détachent pour constituer les globules rouges jeunes anucléés.

Engel soutient la même théorie, non pour le normoblaste, pour lequel il admet la théorie de l'expulsion, mais pour les mégaloblastes. Il admet aussi d'ailleurs la théorie de la dissolution.

D. **Théories diverses.** — Pour certains auteurs, la disparition du noyau ne serait qu'apparente. Mordins et Scala pensent que la substance nucléaire diffuse à la périphérie de la cellule et perd son affinité pour les couleurs basiques. Böttcher et Brandt prétendent même que le noyau persiste et peut être démontré dans les cellules rouges normales par certains procédés de coloration (rouge neutre, bleu polychrome) qui donnent la réaction spécifique de la chromatine au centre des hématies altérées. Lilienfeld, Woldridge et Bottazzi Cappelli ont aussi soutenu que l'analyse chimique démontrait la présence de substance nucléaire dans les hématies. Pour Maximow enfin, tandis que le corps du noyau est expulsé, il en reste toujours une petite portion sous forme de fines granulations qui communiquent spécialement aux jeunes hématies certaines affinités basiques.

ORIGINE DES HÉMATIES NUCLÉÉES

L'origine des hématies nucléées est elle-même l'objet de nombreuses controverses.

A. **Origine distincte des leucocytes.** — Pour les uns, les hématies nucléées ont une origine absolument distincte des leucocytes ; c'est l'opinion de Bizzozero, de Van der Stricht ; nous avons déjà vu que les hématies se développent avant les leucocytes ; ils n'ont pas d'ailleurs la même origine : tandis que les hématies se

[3] Malassez. *Arch. de phycologie*, 1882, t. III, n° 1, p. 1.

développent à l'intérieur même des vaisseaux, aux dépens d'un bourgeon de l'endoderme qui pénètre plus tard dans le mésoderme, les leucocytes ont une origine extra-vasculaire ; ils se développent dans le tissu intervasculaire et sont d'origine mésodermique (Bizzozero, Van der Stricht).

Il en est de même pour Löwit qui distingue les érythroblastes, cellules mères des globules rouges, des leucoblastes cellules mères des globules blancs : les leucoblastes ont un protoplasma granuleux, un réseau chromatique formé de nodules distincts, des mouvements amiboïdes ; ils ne se divisent pas par karyokinèse et se transforment en leucocytes polynucléaires par fragmentation du noyau ; au contraire, les érythroblastes possèdent un protoplasma homogène, un noyau pycnotique (tache foncée), qui se divise par karyokinèse ; ils ne sont pas contractiles ; ils se trouvent dans la moelle des os, la rate, les ganglions.

Cependant, pour Löwitt, de même que pour Denys et Howell, la cellule mère des globules rouges ne contient pas encore d'hémoglobine ; c'est une grosse cellule mononucléaire, plus grosse que les cellules rouges nucléées ordinaires, avec un noyau pâle et sans nucléole : les érythroblastes se transforment en hématoblastes[1] par acquisition d'hémoglobine et les hématoblastes en hématies par perte du noyau.

B. **Origine commune.** — Pour les autres, les globules blancs et les globules rouges ont une origine commune. C'est l'opinion de Müller ; c'est aussi celle de Pouchet[2] qui, à la suite de ses recherches sur l'hématopoïèse chez le triton après des saignées, considère que les globules rouges et les globules blancs dérivent les uns et les autres d'une même cellule, à laquelle il donne le nom de *noyau d'origine*.

Pour Malassez, le globule rouge nucléé provient d'une cellule de la moelle osseuse non différenciée ou *prothémoblaste*, dans laquelle le noyau volumineux est d'abord à l'état diffus, puis présente successivement un aspect granuleux, un aspect réticulé, et prend

[1] Le terme d'hématoblaste est pris ici dans une acception toute différente de celle que lui donne Hayem.

[2] Pouchet. *Journal de l'Anat.*, 1879, p. 9.

enfin l'aspect typique d'un noyau d'hématie nucléée, tandis que le protoplasma s'infiltre d'hémoglobine.

La théorie de la formation des hématies par les cellules géantes des organes hématopoïétiques, admise par Foa, ne saurait plus être acceptée ; il est bien démontré que ces cellules sont en réalité des phagocytes et que les hématies contenues dans l'intérieur de leur protoplasma sont des hématies en voie de destruction et non en voie de formation.

§ II. — **Dans les cellules vaso-formatives**

Le mode de formation simultanée des globules rouges et des capillaires qui les contiennent ne disparaît pas complètement de l'économie, alors même que certains organes se sont spécialisés pour la fonction hématopoïétique. Des cellules vaso-formatives peuvent se développer non seulement dans le grand épiploon, ainsi que Ranvier l'a montré, mais encore, suivant Schäfer, dans le tissu conjonctif sous-cutané, et même d'après Howell, en tous les points de la circulation où apparaissent des capillaires nouveaux.

Ranvier a observé, au niveau des taches laiteuses du grand épiploon du lapin nouveau-né, la production d'hématies non nucléées dans des *cellules vasoformatives,* grandes cellules ramifiées, munies de pointes d'accroissement, dont la périphérie forme la paroi vasculaire et le centre forme les globules rouges.



Fig. 45. — Cellule vasoformative (d'après Hayem).

Il est possible que la formation d'hématies au moyen des cellules vasoformatives persiste encore chez l'enfant, dans certains états pathologiques, ainsi qu'il résulte des observations de E. Weil[1] dans deux cas de cyanose congénitale.

La théorie de la formation intra-cellulaire des hématies non nucléées, acceptée par Schäfer, Leboucq, Hayem, Malassez, est loin

[1] E Weil. *Soc. de biologie.* 1901.

d'être admise sans conteste. Spuler et Saxer regardent les cellules vaso-formatives de Ranvier comme des cellules endothéliales qui se sont séparées des jeunes vaisseaux très délicats et ont emporté avec elles quelques cellules rouges du vaisseau. D'après Renaut[1], les cellules vaso-formatives ne seraient que des reliquats du réseau capillaire périphérique en régression. Les recherches récentes de François[2] semblent montrer le bien fondé de l'observation de Ranvier ; les cellules vasoformatrices, ne seraient cependant pas indépendantes des capillaires, mais devraient être considérées comme de véritables pointes d'accroissement dérivant de capillaires préexistants ; l'orientation de la coupe empêche seule de voir ces connexions et fait croire à l'indépendance des cellules.

§ III. — **Dans le sang (aux dépens des hématoblastes).**

Pour Hayem, le processus de formation des hématies chez l'adulte par la moelle des os n'a jamais pu être démontré, la disparition du noyau avant la pénétration de l'élément dans le sang est une simple hypothèse qui est détruite par le fait du passage de globules rouges nucléés dans le sang dès que la moelle osseuse est incontestablement active. Les hématies nucléées n'apparaissent dans le sang qu'au cours d'anémies progressives extrêmes ; elles manquent dès que le sang se répare ; elles sont le témoin de la souffrance du système hémato-poïétique et non de la rénovation du sang.

Hayem admet que chez l'adulte, la genèse des hématies se fait principalement au moyen des hématoblastes.

La structure des hématoblastes, que nous étudierons plus tard, ne diffère pas en effet sensiblement de celle des globules rouges ; si à l'état normal ces deux éléments ne sont rattachés l'un à l'autre que par des formes intermédiaires assez rares, dès que l'évolution du sang est troublée, ces formes intermédiaires deviennent abondantes et l'on peut suivre l'évolution des hématies depuis l'hématoblaste le plus petit et le plus délicat jusqu'au globule rouge

[1] Renaut. *Congrès des Anatomistes*, 1902.

[2] François. Recherches sur le développement des vaisseaux et du sang dans le grand épiploon du lapin. *Arch. belges de Biologie*, t. XIII, 1895.

adulte. Ce processus se retrouve chez tous les vertébrés, aussi bien chez ceux qui ont des hématoblastes et des globules rouges nucléés que chez les animaux à hématoblastes et à hématies sans noyau.

Hayem s'appuie surtout sur ce qui se passe chez les vertébrés ovipares : chez les oiseaux en particulier, l'hématoblaste, qui est une cellule à noyau comme le globule rouge, est un élément volumineux, ayant forme de cellule, et facile à étudier. Cet hématoblaste présente les mêmes propriétés physiologiques que le corpuscule héma-



Fig. 46. — Eléments vus dans le sang d'une grenouille rendue anémique par hémorragie au moment de la réparation sanguine. Examen avec le sérum iodé (Hayem).

a a, Hématoblastes peu modifiés ; tous les autres éléments représentés ici sont des globules rouges imparfaits, intermédiaires entre les hématoblastes et les globules rouges ordinaires. On remarquera l'apparence lobulée du noyau dans quelques-uns de ces éléments *b*, *b*. Les éléments de la première rangée sont ceux qui se rapprochent le plus des globules rouges ordinaires.

toblastique des vivipares : vulnérabilité, participation au processus de coagulation et à la constitution du réticulum fibrineux.

Chez le pigeon, Luzet[1], dans le laboratoire de Hayem[2], a étudié le mode de régénération du sang après une saignée. La plus petite perte de sang est suivie chez le pigeon d'une poussée hématoblastique et de modifications successives des hématoblastes qui montrent toutes les transitions entre cet élément et le globule rouge adulte.

Ainsi, chez les grenouilles rendues anémiques par l'amputation d'un membre, chez les oiseaux anémiés par les saignées, on voit

[1] Luzet. *Soc. de biol.*, 30 mai 1891, et *Arch. de physiol.*, 1891, p. 55

[2] Hayem. *Leçons sur les maladies du sang*, p. 339.

les hématoblastes nucléés se transformer en hématies nucléées ; chez les chiens, quelques heures après une hémorragie, le nombre des hématoblastes qui avait d'abord baissé sous l'influence de l'hémorragie, se relève et devient deux ou trois fois plus considérable que normalement. Bientôt, après avoir atteint un maximum, ce nombre baisse de nouveau ; la poussée hématoblastique est un phénomène passager, mais d'une grande intensité. En même temps que les hématoblastes diminuent, les hématies augmentent de nombre et reviennent peu à peu à la normale ; mais les globules qui se forment à ce moment sont de petits globules, encore peu riches en hémoglobine qui acquerront plus tard les qualités des globules adultes.

Il en est de même chez l'homme, où l'on voit la réparation sanguine après les hémorragies et au moment de la convalescence des maladies aiguës, marquée par une crise hématoblastique.

L'étude des modifications qualitatives des éléments du sang à la suite des hémorragies, surtout des hémorragies répétées, montre mieux encore le rôle joué par les hématoblastes dans la rénovation des hématies : on observe alors facilement tous les intermédiaires entre l'hématoblaste le plus petit, le plus délicat, le plus pâle et le globule nain, élément qui lui-même est pâle, déformé, vulnérable comme l'hématoblaste.

La théorie d'Hayem sur le rôle des hématoblastes dans la formation des globules rouges est très discutée. Malassez n'a pas observé de ermes de passage entre les hématoblastes et les hématies ; les thématoblastes se montrent toujours incolores et paraissent absolument dépourvus d'hémoglobine ; nous verrons que pour d'autres auteurs la réfringence particulière et les réactions chromatiques des hématoblastes rapprochent ces éléments de certaines espèces de globules blancs plutôt que des globules rouges.

CHAPITRE III

DESTRUCTION DES GLOBULES ROUGES

Les globules rouges n'ont pas une existence indéfinie; ils se détruisent et se reproduisent incessamment dans les conditions physiologiques.

La durée d'un globule est impossible à apprécier. Quincke attribue aux hématies une durée approximative de 2 à 5 semaines.

Heinz[1] a étudié par un procédé très ingénieux la rapidité avec laquelle se font la dégénération et la régénération sanguines. Il injecte à des lapins de la toluylènediamine ou de la phénylhydrazine qui déterminent une destruction globulaire abondante et une anémie profonde. La déglobulisation atteint son maximum au 4e jour. Le nombre des globules rouges s'abaisse jusqu'à un million; il y a donc eu 5 millions de globules détruits; cependant l'animal reste en vie et bientôt son sang se répare.

Les aspects particuliers que présentent les globules rouges altérés permettent de les distinguer des globules rouges encore sains et des globules rouges néoformés, de sorte qu'on peut chaque jour faire une numération séparée des globules altérés et des globules sains.

Les globules altérés se détruisent et disparaissent rapidement de la circulation, en l'espace de 4 à 12 jours. Corrélativement le nombre des globules nouveaux augmente progressivement; la néoformation commence dès les premiers jours, et est complète au bout de 20 jours environ. Il s'est donc refait 6 millions de globules en 20 jours, soit 300,000 par jour environ.

L'étude des hyperglobulies qui se produisent au cours des ascensions en ballon et qui ne peuvent être complètement expliquées par des questions de répartition globulaire, de vaso-constriction ou

[1] Heinz. *Beitr. z. path. Anat.*, 1901, p. 299.

d'évaporation, servirait encore à prouver la rapidité extrême de la néoformation sanguine.

A l'état normal, on voit dans le sang circulant quelques globules un peu irréguliers, ou un peu moins bien colorés que les autres ; ce sont probablement des globules rouges vieillis. Mais ces formes sont rares, et la destruction des globules rouges ne paraît pas se faire dans la circulation ; on ne rencontre jamais dans la circulation de macrophages chargés d'hématies. La destruction se fait dans les organes hématopoïétiques, qui sont en même temps hématolytiques, de sorte que les matériaux de la destruction globulaire s'accumulent dans ces organes et servent peut-être à la régénération des nouveaux globules. C'est surtout dans la rate, puis dans les ganglions, dans la moelle des os et dans le foie que se fait cette destruction. Là les globules de vitalité insuffisante sont absorbés par les macrophages et disparaissent par phagocytose.

Le protoplasma des globules rouges est détruit et digéré par les macrophages à l'intérieur desquels on peut suivre ses transformations qui aboutissent à la production de grains basophiles ou « tingible Körper ».

L'hémoglobine mise en liberté par la destruction des hématies est transformée en pigment ocre qu'on retrouve, ainsi que nous l'avons observé, dans la rate et dans les ganglions lymphatiques, à l'intérieur des phagocytes. Mais une partie de cette hémoglobine mise en liberté dans la rate n'est pas transformée en pigment ocre et est apportée au foie par la circulation : au contact de la cellule hépatique elle se transforme en pigment biliaire. C'est aux dépens de l'hémoglobine, mise régulièrement en liberté chaque jour par suite de la destruction globulaire normale, que se forme le pigment biliaire. On juge par là que cette destruction globulaire doit être assez considérable dans les conditions physiologiques.

Les expériences de Pugliese et Puzzati ont bien mis en relief le rôle différent du foie et de la rate dans la destruction du sang, et la nécessité de l'accouplement physiologique de ces deux organes pour la transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire : chez les chiens splénectomisés, la pyrodine, poison destructeur des globules rouges, ne provoque ni hémoglobinurie ni urobilinurie, comme elle

le faisait chez les chiens normaux ; en outre, les chiens splénectomisés secrètent, après l'intoxication par la pyrodine, une bile beaucoup moins riche en pigment que celle des chiens qui ont conservé leur rate ; mais l'élimination de pigments biliaires dure plus longtemps chez eux. C'est que la rate, à l'état normal, détruit les globules rouges altérés par le toxique, et met en liberté l'hémoglobine que la veine porte amène directement et rapidement au foie pour y servir à la fabrication de la bile ; tandis que si la rate est enlevée, le sang se détruit dans les autres organes hématopoïétiques qui transmettent plus indirectement et plus lentement que la rate leur hémoglobine au foie.

Dans les états pathologiques, le processus prend une importance plus considérable. Nous verrons que, dans certaines anémies, les globules rouges présentent des altérations très marquées. Ces globules altérés sont-ils tous voués à la destruction ? Jusqu'à quel point sont-ils susceptibles de régénération ? C'est ce que nous ne savons pas. Cependant, si on considère que le globule rouge n'est pas comme le globule blanc une cellule complète pourvue d'un noyau, on est amené à penser que le globule rouge n'est pas susceptible de régénération et que tout globule altéré est voué à la mort.

Exception faite pour certaines infections telles que le paludisme, dans lesquelles le globule rouge est détruit dans le sang par le parasite, la règle, au cours des infections et intoxications, c'est que la destruction des globules rouges s'accomplit dans les organes hématopoïétiques, principalement dans la rate qui, par suite de l'abondante destruction de globules qui se fait dans son parenchyme et de l'accumulation de pigment ocre, forme une véritable tumeur « spodogène » (σποδος scorie).

D'ailleurs le processus de destruction ne s'accomplit pas seulement dans les organes hématopoïétiques, mais encore dans tous les tissus. Partout où il se fait une congestion intense et des hémorragies, les globules rouges sont détruits de même par les phagocytes, et il se fait une accumulation de débris globulaires et de pigment dérivé de l'hémoglobine.

Quand la destruction globulaire est abondante et prolongée, tous les organes de l'économie sont surchargés de pigment. Ce sont ces

faits que Recklinghausen a décrits sous le nom d'*hémochromatose*, le diabète bronzé de Hanot et Chauffard paraît être aussi en relation avec ces destructions hématiques.

En même temps qu'une partie de l'hémoglobine est transformée en pigment par les phagocytes, une autre partie est apportée au foie. La cellule hépatique, ayant une grande quantité d'hémoglobine à transformer, forme beaucoup de pigment biliaire ; il en résulte que la bile, plus épaisse, plus colorée, s'écoule plus difficilement et se résorbe en partie : ainsi se produit l'ictère pléiochromique de Stadelmann.

Quand le foie, altéré ou insuffisant à sa besogne excessive, n'arrive pas à transformer toute l'hémoglobine mise en liberté, une partie de celle-ci circule dans le plasma sanguin et est éliminée par les reins : il y a hémoglobinurie.

Enfin, dans les cas ou la destruction globulaire est excessivement rapide et abondante, comme cela se voit dans certains accès pernicieux paludéens, l'hémoglobine, apportée aux reins, encombre les canalicules urinifères, les obstrue et il peut en résulter de l'anurie.

CHAPITRE IV

ALTÉRATIONS PATHOLOGIQUES

Dans les cas pathologiques, les globules rouges présentent des altérations portant sur leur mobilité, leur forme, leurs réactions colorantes, leurs dimensions, la présence anormale d'un noyau.

§ Ier. — **Mobilité des hématies.**

Les globules rouges du sang normal ne sont pas doués de mouvement. Dans les anémies extrêmes, les globules rouges peuvent, suivant Hayem, présenter des mouvements : les uns apparaissent doués de mouvements amiboïdes et se déforment comme des leucocytes ; d'autres poussent un ou plusieurs prolongements tentaculaires colorés par l'hémoglobine, mobiles ou non, capable de faire osciller le globule rouge lui-même ; d'autres oscillent continuellement et se présentent tantôt de champ, tantôt de face ; d'autres enfin apparaissent comme des bâtonnets noueux, étroits, longs de 3 à 12 μ, et se déplacent rapidement dans le champ de la préparation ; on pourrait les confondre avec des parasites du sang, d'où le nom de *pseudoparasites* que leur a donné Hayem ; leur mobilité persiste deux à trois heures, puis ils deviennent immobiles, ce qui permet de reconnaître qu'ils sont constitués par des globules nains déformés munis de prolongements en doigt de gant. Ce seraient, pour Hayem, des éléments inachevés, ayant conservé les propriétés contractiles des hématoblastes.

V. Jaksch, Maragliano et Castellino regardent la contractilité comme un indice banal de la souffrance des hématies, et lui attribuent les déformations globulaires du sang des anémiques.

Suivant Jolly, l'existence des mouvements propres des globules rouges n'est pas démontrée ; il s'agirait là de déformations provoquées sur des globules rouges dont la consistance est très diminuée.

§ II. — **Déformation. — Poïkilocytose. — Anisocytose.**

Les globules rouges normaux sont des disques arrondis et réguliers qui se teintent par les couleurs acides et apparaissent roses sur les préparations à l'hématéine-éosine, brun-jaunâtre sur les préparations au triacide, incolores sur les préparations au bleu de méthylène, verdâtres ou bleuâtres sur les préparations à la thionine ou au bleu de Unna. Ils présentent dans les anémies des altérations portant sur leur forme et sur leur coloration.

Quincke a désigné sous le nom de *poïkilocytose* les diverses déformations des globules rouges chez les anémiques ; ces déformations portent surtout sur les plus petits globules rouges. Au lieu d'être arrondis ou légèrement elliptiques comme à l'état normal, ils sont allongés, semi-lunaires, ou présentent des prolongements qui leur donnent une apparence de raquette, de poire, de crochet, etc. Mais ils conservent toujours une forme discoïde, sauf dans les intoxications suraiguës où ils apparaissent comme des boules irrégulières.

La poïkilocytose s'observe surtout dans les anémies chroniques graves, l'anémie cancéreuse, la chlorose, l'anémie pernicieuse progressive, et dans les intoxications qui amènent une destruction des globules rouges.

Suivant Ehrlich, ces déformations sont dues à une fragmentation des globules rouges qui se divisent et se multiplient afin d'augmenter la surface respiratoire du sang : elles représenteraient donc un processus de défense naturelle de l'organisme dans les anémies.

Mais il faut se souvenir que, dans les anémies, les globules rouges sont moins résistants et se déforment facilement, de sorte que ces déformations ne se produisent peut-être qu'au moment où le sang est étalé sur une lame, et n'existent pas dans le sang circulant : elles seraient dues à une altérabilité plus grande des hématies.

On peut artificiellement reproduire des déformations globulaires semblables à la poïkilocytose en faisant subir au sang certaines manipulations. Quand la dessication du sang sur une lame de verre se fait trop lentement, les hématies se rétractent et prennent un aspect crénelé ; ils s'agglomèrent, le contour de chaque hématie devient indistinct, et ils ne forment plus que des amas compacts.

Si la dessication est trop rapide, par exemple quand on chauffe du sang incomplètement desséché, à la température de 56°-57°, on voit apparaître dans les globules rouges des vacuoles incolores qui pourraient être confondues, comme l'a montré Laveran, avec les hématozoaires; d'autres globules émettent à leur périphérie de petites boules sarcodiques qui leur donnent parfois l'aspect de haltères; d'autres émettent des prolongements susceptibles d'être animés de mouvements oscillatoires que Talamon a désignés sous le nom de déformations flagellaires; on trouve aussi des granulations isolées ou disposées en chaînettes (Max Schultze, Ranvier).

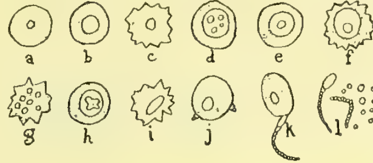


Fig. 47. — Différentes déformations des globules rouges (d'après Laveran et Blanchard).

a, i, sang normal : *a, b, c,* hématies avec lacune centrale; *c* hématie crénelée; *d, e, f, h,* hématie avec lacune centrale; au milieu de la lacune, débris de l'hématie; *g,* hématie avec plusieurs petites lacunes; *i,* hématie déformée avec lacune centrale; *j, k, l,* altération des hématies par la chaleur (57°).

Ces altérations par la chaleur sont importantes à connaître; on ne les confondra pas avec les altérations pathologiques; on se mettra à l'abri de cette confusion en évitant le chauffage des lames sur lesquelles on étale le sang.

Tandis qu'à l'état normal, les globules ont presque tous le même diamètre, à l'état pathologique, les globules présentent des dimensions extrêmement variables; il y a *anisocytose*; à côté des *normocytes,* on voit un nombre plus ou moins grand de *microcytes* et de *macrocytes.*

§ III. — Modifications chromatiques.

Intensité. — C'est l'hémoglobine et non le discoplasma des hématies qui fixe les matières colorantes acides. Aussi existe-t-il un rapport entre la richesse hémoglobinique des hématies et l'intensité de leur coloration: lorsque l'hémoglobine est peu abondante, l'hématie est pâle, son centre est très clair, parfois même le bord est seul coloré, l'hématie a la forme d'un anneau, d'un pessaire (Litten). Maragliano et Castellino[1] ont minutieusement décrit ce processus de décoloration.

La coloration des hématies est, en général, *diminuée* dans les

(1) Maragliano et Castellino. XI. *Congress f. inn. Medicin,* Leipzig, 1882.

anémies. Elle est presque complètement perdue dans certaines intoxications qui amènent une dissolution de l'hémoglobine dans le plasma sanguin et laissent persister le discoplasma incolore comme une ombre (Schattenbildung des Allemands, achromacytes de Hayem). Elle est *augmentée* pour certains globules dans l'anémie pernicieuse.

Dans une même préparation de sang, tous les globules ne sont *pas également* colorés ; il y a, même à l'état normal, de petites différences dues à ce que les globules n'ont pas tous la même richesse en hémoglobine, ce qui probablement tient surtout à l'âge de ces globules. Dans les états pathologiques, ces différences s'accentuent : il y a des globules très pâles à côté d'autres globules de coloration normale (anisochromie).

Qualité. — 1° Dégénérescence polychromatophile ; Basophilie. — Tandis qu'à l'état normal, les globules rouges fixent exclusivement les colorants acides, dans certaines anémies ils manifestent à la fois une affinité pour les colorants acides et pour les colorants basiques. On dit qu'ils sont *polychromatophiles* (Ehrlich, Gabritchewsky).

Cette réaction se recherche sur des préparations colorées par l'hématéine-éosine, par le bleu de méthylène-éosine ou par le triacide.

Avec l'hématéine-éosine, les hématies normales se colorent en rose pur ; les hématies anémiques se colorent en rose violacé ; dans les cas très marqués, les hématies fixent fortement le violet et prennent à peine le rose.

Avec les matières colorantes comme la thionine et le bleu polychrome de Unna, susceptibles de colorer d'une façon différente les hématies et les noyaux cellulaires, on peut aussi reconnaître la dégénérescence polychromatophile. Les hématies normales se colorent en vert clair par la thionine, en bleu gris par le bleu polychrome ; les hématies polychromatophiles se colorent en bleu par la thionine, en bleu violet par le bleu polychrome.

Cette réaction s'observe dans les hématies de diverses tailles, dans les poïkilocytes et principalement dans les hématies nucléées. Elle ne doit donc pas être confondue avec la dissolution du noyau des hématies nucléées qui se produit surtout dans la moelle des os. Elle a été interprétée de diverses façons :

Pour Gabritchewsky[1], Askanazy[2], Dunin, Engel, les hématies polychromatophiles seraient des *éléments jeunes* qui passent dans le sang avant d'être complètement achevés. En effet, les hématies nucléées ont toujours une légère affinité basique et prennent sur une même préparation une teinte plus violacée par l'hématéine-éosine que les hématies adultes dépourvues de noyau.

Dans la moelle des os on trouve des hématies polychromatophiles en train d'expulser leur noyau pour former des hématies anucléées polychromatophiles ; ces hématies ne passent pas à l'état normal dans la circulation et ne s'y rencontrent qu'au cours des états anémiques, quand la régénération du sang est hâtive et imparfaite.

Pour Ehrlich, Pappenheim[3], Maragliano[4], Grawitz, ce sont des *éléments dégénérés*, en voie de destruction ; le discoplasma subit la nécrose de coagulation, laisse échapper l'hémoglobine et se charge au contraire des matières albuminoïdes du sang : de là résultent la perte d'affinité pour les colorants acides, et l'affinité nouvelle pour les colorants basiques nucléaires.

Ce qui prouverait, suivant ces auteurs, qu'il s'agit d'éléments en voie de destruction, c'est que : 1° les hématies polychromatophiles présentent en même temps des formes irrégulières de dégénérescence ; 2° On voit cette altération se produire chez les animaux en état d'inanition, alors qu'il n'y a point de néoformation sanguine ; on la provoque artificiellement chez les animaux soumis à l'action d'une haute température ; 3° On la voit apparaître dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie, avant la rénovation sanguine et la formation de globules rouges nucléés ; 4° Si les hématies nucléées présentent quelquefois cette réaction polychromatophile, ce sont exclusivement les mégaloblastes, mais jamais les normoblastes, cellules typiques du sang en voie de régénération normale ; les hématies nucléées des animaux n'ont jamais cette réaction ;

Sherrington[5] admet que la polychromasie est due à une incomplète oxydation dans les hématies.

[1] GABRITCHEWSKY. *Arch. f. exper. Path.*, t. XXVIII, p. 83.
[2] ASKANAZY. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XXI, p. 415.
[3] PAPPENHEIM. *Die Bildung der roth. Blutkörperchen.* Inaug.-Dissert., Berlin, 1895.
[4] MARAGLIANO et CASTELLINO. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XXI, p. 415.
[5] SHERRINGTON. *J. of Anat. a. Physiol.*, t. XXVIII, p. 138.

La dégénérescence polychromatophile s'observe dans les anémies graves, l'anémie pernicieuse progressive, dans les cancers, dans certaines fièvres éruptives, dans la fièvre typhoïde, dans la malaria, dans le purpura et dans un certain nombre d'intoxications qui frappent particulièrement le sang (plomb, champignons, glycosides, chlorate de potasse, nitro-benzol, etc.).

Réaction de Bremer-Le Goff. — La polychromatophilie est comparable à la réaction que Bremer[1] a signalé dans le *sang des diabétiques*. Bremer a montré que les hématies du sang diabétique ont perdu leur affinité pour les colorants acides et se teintent, au contraire, par les couleurs basiques, ce que l'on constate quand on fait agir sur le sang un mélange d'éosine et de bleu de méthylène; la propriété basophile des hématies diabétiques a été retrouvée par un certain nombre d'auteurs.

Bremer la met en évidence par la méthode suivante :

On prépare une solution aqueuse saturée d'éosine et une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène. Ces deux solutions sont mélangées en proportion telle que le papier blanc qu'on y plonge prenne une teinte intermédiaire entre le bleu et le rose.

Il se fait un précipité insoluble dans l'eau, qu'on lave, et qu'on dissout dans l'alcool à 33°. On ajoute à cette solution assez de bleu et d'éosine pour que les hématies du sang normal se colorent en rose ou en violet et les hématies diabétiques en vert. Bremer dit avoir ajouté $\frac{1}{24}$ d'éosine et $\frac{1}{6}$ de bleu.

Le sang, fixé par l'alcool-éther ou par la chaleur, est soumis à l'action du réactif colorant pendant quatre à dix minutes. Les hématies normales se colorent en rose violet, les hématies diabétiques en vert.

Le Goff[2] a légèrement modifié la méthode :

On fait une solution aqueuse saturée d'éosine, une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène. On mélange les solutions de sorte que les quantités d'éosine et de bleu mises en présence soient proportionnelles au poids moléculaire de ces deux corps. Le précipité qui se forme est lavé, puis séché.

On prépare ensuite une solution alcoolique saturée de cette combinaison en dissolvant 5 centigrammes dans 20 à 25 grammes d'alcool à 30°. On filtre, on a un réactif qui se conserve indéfiniment.

Les lames de sang, fixées par la chaleur, sont colorées pendant quelques minutes dans le mélange, puis lavées à l'eau distillée et séchées.

[1] Bremer. *Centralblatt. f. med. Wissensch.*, 1894, n° 49.
[2] Le Goff. Thèse de Paris, 1897.

Les hématies de sang normal prennent une teinte qui varie du rose violacé clair au marron foncé; celles du sang diabétique ont une teinte vert pâle, jaunâtre, ou sont incolores.

Pour accentuer la différence de teintes, on peut encore ajouter de l'éosine et du bleu à la solution. On prépare une solution saturée de la combinaison éosine-bleu en dissolvant 48 centigrammes dans 20 à 25 grammes d'alcool à 30°. On filtre. On dissout, d'autre part, 4 milligrammes d'éosine dans 5 grammes d'alcool et 8 milligrammes de bleu dans le même poids d'alcool à 30°; on mélange. Le réactif doit être préparé au moment où l'on veut s'en servir.

Dans ces conditions, la différence de coloration des hématies normales et diabétiques est si nette qu'on la voit à l'œil nu : les hématies normales sont rose-violacé, les hématies diabétiques sont d'un vert éclatant.

Le Goff a montré expérimentalement que la modification de réaction colorante était bien due à la présence de glycose en excès dans le sang : le mélange d'une goutte de solution aqueuse de glycose à 1 °/₀ avec 20 millimètres cubes d'une solution saturée d'oxyhémoglobine empêche l'hémoglobine étalée et fixée sur une lame de se colorer par l'éosine, le rouge congo ou le bleu de méthylène.

Cette réaction de Bremer-Le Goff est très difficile à constater ; elle ne s'obtient qu'avec certaines matières colorantes mélangées dans des proportions très particulières. Elle ne représente d'ailleurs qu'une curiosité histologique et est dépourvue de toute utilité pratique.

Williamson[1] a indiqué une réaction qui permettrait aussi de reconnaître le sang diabétique :

On prend un tube à essai étroit et bien nettoyé, et on verse au fond 40 millimètres cubes d'eau distillée. On y fait tomber ensuite 20 millimètres cubes de sang, puis 1 centimètre cube d'une solution de bleu de méthylène à 1 p. 6,000 et 40 millimètres cubes de solution de potasse. On agite et on obtient un liquide bleu foncé; si le sang est normal, la coloration persiste ; si le sang est celui d'un diabétique, la coloration a disparu en quatre minutes.

Le Goff a essayé, par ce procédé, de doser le glycose dans l'urine et dans le sang des diabétiques.

2° Granulations basophiles. — Dans certains cas, en particulier dans l'intoxication saturnine, le protoplasma des hématies se charge

[1] Williamson. *Brit. med. Journal*, 19 septembre 1896.

de granulations basophiles. Sur les préparations fixées par l'alcool absolu, les vapeurs d'acide osmique, la chaleur, l'acide chromique, etc., et colorées par le bleu de méthylène, la thionine, ou le bleu polychrome de Unna, on voit se dessiner des granulations bleues ou violacées qui se distinguent par leur coloration plus intense du protoplasma de l'hématie teinté en bleu vert par la thionine, ou en bleu gris par le bleu polychrome. Ces granulations sont très petites et disséminées dans la cellule comme un fin sablé ; plus abondantes souvent au niveau des bords de l'hématie, où elles dessinent une sorte de couronne. Elles sont parfois d'inégale grosseur ; enfin, elles peuvent être assez volumineuses et, dans ce cas, peu nombreuses, même unique. Il est des cas où la distinction est difficile avec une hématie nucléée.

La présence des granulations basophiles peut coïncider avec la dégénérescence polychromatophile ou avec la vacuolisation des hématies.

Cette altération a été signalée pour la première fois par V. Noorden[1]. On la considère généralement comme due à une altération du protoplasma des hématies dont les réactions chromatiques se modifient.

Schwalbe et Solley[2] pensent que les granulations basophiles sont dues aux altérations de l'hémoglobine qui se dissout et laisse apercevoir le réseau protoplasmique basophile de l'hématie.

Sabrazès, se basant sur leur coïncidence avec la présence d'hématies nucléées dans le sang, et sur l'existence de termes de transition entre ces hématies à granulations basophiles et les globules rouges nucléés, pensent quelles représentent des hématies nucléées en train de se transformer en hématies adultes, par destruction du noyau ; ce seraient des hématies inachevées, passées trop tôt dans la circulation sanguine, et témoignant d'un processus de réparation sanguine à la fois trop rapide et imparfait. Schmidt[3] a émis une opinion analogue et a essayé de prouver expérimentalement que les hématies granuleuses apparaissent dans le sang en même temps que les hématies nucléées, au moment où débute la régénération sanguine.

Pour Stengel, White et Pepper[4], il s'agit bien d'une dégénéres-

[1] V. Noorden. *Charité Annalen*, 1892, p. 202.
[2] Schwalbe et Solley. *Arch. f. path. Anat.*, 1902, Bd. CLXVIII, Hft. 3.
[3] Schmidt. *Deut. med. Woch.*, 30 oct. 1902.
[4] Stengel, White et Pepper. *Amer. Journ. of the med. Sciences*, 1902, p. 873. Bd. CLXVIII, Hft. 3.

cence qui n'a rien à faire avec la dissolution du noyau des hématies ; on voit en effet les granulations dans des hématies à noyau non altéré ; on les voit même dans des hématies en karyokinèse, ce qui ne pourrait s'expliquer si elles provenaient de la destruction du noyau ; leur apparition précoce dans le sang périphérique, après une intoxication par le plomb chez un animal, indique un phénomène de dégénération et non de régénération hématique.

On observe ces hématies à granulations basophiles dans les anémies pernicieuses progressives, dans l'anémie grave botriocéphalique, dans quelques cas de cachexie cancéreuse avancée, dans le paludisme, dans l'intoxication cuprique (Sabrazès), et surtout dans le saturnisme. Behrend, Bloch, Moritz [1] ont montré la présence presque constante d'hématies à granulations basophiles chez les saturnins. Grawitz [2] a montré qu'elles apparaissent souvent avant tout autre symptôme d'intoxication par le plomb, que leur nombre est en rapport avec le degré d'intoxication, qu'elles disparaissent quand l'intoxication cesse. Sabrazès, Bourret et Léger [3] ont obtenu leur apparition dans le sang des cobayes intoxiqués par le plomb, et ont insisté sur leur constance dans le sang des saturnins, opposée à leur rareté chez les paludéens, les cancéreux, ce qui leur donne une valeur quasi spécifique et une certaine importance diagnostique.

Elles ne sont pourtant pas absolument constantes dans le sang des saturnins. Sur quatre cas où nous les avons recherchées, nous les avons trouvées trois fois, chez des saturnins profondément anémiés ; elles coïncidaient avec un basophilie marquée du protoplasma de quelques hématies, et avec des déformations globulaires accentuées.

Ehrlich leur accorde une valeur pronostique : le nombre des hématies à granulations basophiles étant en rapport avec la gravité de l'anémie.

Par contre, Litten [4], Strauss les considèrent comme assez banales et leur refusent toute valeur diagnostique ou pronostique.

De la formation des granulations basophiles, il faut rapprocher

[1] Moritz. *Deut. med. Woch.*, 1901, n° 5, p. 68.

[2] Grawitz et Hamel. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1900, p. 357.

[3] Sabrazès, Bourret et Léger. Les hématies à granulations basophiles dans le saturnisme expérimental et clinique. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 15 nov. 1900.

[4] Litten. *Deut. med. Woch.*, 1899, p. 717.

un mode d'altération des globules rouges qui a été signalé par Heinz [1], après l'action des poisons chimiques du sang (aniline, tolyulènediamine, amidophénol, amidobenzol, nitrite de sodium, phénylhydrazine, etc.). En même temps que l'anémie, on voit apparaître dans les globules rouges des animaux intoxiqués de petites granulations arrondies ou ovales, uniques ou multiples, pouvant être expulsées de l'hématie. Ces granulations se distinguent grâce à leur réfringence sur des préparations de sang frais examiné entre lame et lamelle. On les voit encore mieux si on fait tomber la goutte de sang frais dans du sérum artificiel coloré par le violet de méthyle : elles prennent alors fortement le violet et se distinguent du protoplasma jaune de l'hématie.

Heinz [2] a constaté par ce procédé que les poisons du sang, injectés dans la circulation, passent de la mère au fœtus et produisent les mêmes altérations du sang chez le fœtus.

Huber [3], Ehrlich et Lindenthal [4] ont observé des altérations analogues dans des cas d'intoxication chez l'homme.

Par contre, Hirsch et Edel [5], Lewin [6] disent n'avoir pas rencontré les mêmes altérations dans des intoxications par les poisons du sang. Ces résultats négatifs tiendraient, suivant Heinz, à ce que les granulations basophiles sont très difficiles à voir et ne s'aperçoivent bien que si l'on suit la technique indiquée par lui (examen du sang frais dans du sérum artificiel coloré par le violet).

3° Granulations acidophiles ; Corps internes hémoglobinémiques. — Au cours des intoxications graves, produites par les poisons spéciaux du sang, la phénilhydrazine par exemple, on voit encore se produire, à l'intérieur des hématies, de petits corps arrondis, nucléiformes, fixant les couleurs plus fortement que le reste du protoplasma ; ces corpuscules uniques ou multiples se réunissent, grossissent et finissent souvent par être expulsés de l'hématie. Au fur et à mesure qu'ils grossissent, l'hématie se décolore. Ehrlich les considère comme dus à une modification de l'hémoglobine et leur donne le nom de corps internes hémoglobinémiques.

[1-2] Heinz. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLXVIII, Hft. 3 ; — *Virchow's Archiv.* Bd. 122, p. 112.
[3] Huber. *Virchow's Archiv.*, Bd. 126, p. 241.
[4] Ehrlich et Lindenthal. *Zeit. f. klin. Medicin.*, Bd. XXX, p. 427.
[5] Hirsch et Edel. *Berlin. klin. Woch.*, n° 41, 1895.
[6] Lewin. *Arch. f. experim. Pharmakol.*, Bd. XXXV, p. 400.

CHAPITRE V

GLOBULES ROUGES A NOYAU

Description. — On distingue trois espèces de globules rouges à noyau : le normoblaste, le microblaste et le mégaloblaste.

1° Le *normoblaste* est un globule de la grosseur des hématies normales. Son noyau, ordinairement unique, quelquefois cependant multiple (2 à 4), est en général arrondi, et situé au centre de la cellule ; il se colore par toutes les couleurs basiques d'aniline avec une intensité qui dépasse celle des noyaux des leucocytes ; il fixe la couleur d'une façon uniforme, ou bien se montre strié de fines brisures claires et radiées droites ou curvilignes (Dominici). Il est parfois entouré sur la préparation d'un cercle clair qui le sépare du protoplasma ; cette apparence est due à la rétraction du protoplasma sous l'influence des réactifs. On le voit quelquefois se diviser par karyokinèse dans le sang. Parfois, il a une forme très irrégulière et représente un aspect de trèfle, de couronne ou de bourgeon.

Son protoplasma contenant de l'hémoglobine a, d'une façon générale, les mêmes réactions colorantes que celui des hématies ordinaires ; il prend les couleurs acides et se teinte en rose par l'éosine, en bleu vert par la thionine. C'est là le caractère des formes adultes (formes mures de Engel, hématies nucléées orthochromatiques). Cependant il ne présente pas toujours des réactions colorantes aussi franchement acidophiles ; dans certains cas, il prend à la fois les couleurs acides et basiques ; ainsi il apparaît légèrement violacé sur les préparations à l'hématéine-éosine, bleu violet au lieu de bleu vert sur des préparations au bleu de Unna ou à la thionine : ce sont les hématies polychromatophiles. Enfin, le protoplasma peut être franchement basophile ; il ne se colore pas par les couleurs acides, mais prend au contraire les couleurs basiques, comme certains leucocytes ; ce sont les érythroblastes incolores de Löwitt. Cette dernière forme ne se

voit guère que dans les organes hématopoïétiques et non dans la circulation.

Ces affinités différentes tiennent, suivant Gabritchewsky et Dominici, à la richesse plus ou moins grande du protoplasma en hémoglobine. Ainsi, les formes jeunes qui ne contiennent pas encore d'hémoglobine sont basophiles; les formes intermédiaires sont polychromatophiles; les formes achevées sont acidophiles.

Le normoblaste se distingue facilement des lymphocytes dont le protoplasma, comme nous le verrons, peut fixer légèrement l'éosine, par l'intensité et l'uniformité même de la coloration de son noyau qui apparaît comme une tache foncée.

Cette affinité spéciale du noyau pour les matières colorantes permet de reconnaître les normoblastes, même au cas, fréquent dans les anémies et les leucémies, où il n'y a autour du noyau qu'un disque extrêmement mince de protoplasma.

Le normoblaste joue un rôle important dans la genèse des hématies; il est la cellule d'origine des hématies ordinaires adultes ou normocytes : la transformation s'effectue par disparition du noyau, que celui-ci soit de la cellule, comme l'admettent Rindfleisch et Ehrlich ou qu'il se dissolve dans le protoplasma selon la théorie de Neumann.

Le normoblaste circule normalement dans le sang de l'embryon ; après la naissance, il ne figure plus au nombre des éléments circulants; mais il reste cantonné dans les organes hématopoïétiques, dans la moelle osseuse en particulier. Le normoblaste ne reparaît dans le sang qu'au cours des états pathologiques.

2° *Microblaste.* — On voit quelquefois dans les anémies hémorragiques de très petites hématies nucléées, que Ehrlich désigne sous le nom de *microblastes*; ces hématies ont les mêmes caractères que les normoblastes et ne s'en distinguent que par leur petite taille.

3° *Mégaloblaste.* — Le mégaloblaste est, comme le normoblaste, une cellule nucléée, dont le protoplasma a les réactions de l'hémoglobine ; mais c'est une cellule de taille plus considérable qui atteint de deux à quatre fois la dimension des hématies ordinaires ; les plus grandes formes ont été désignées sous le nom de *gigantoblaste* (ne pas confondre avec la cellule géante de la moëlle osseuse ou méga-

karyocyte) ; il existe aussi quelques mégaloblastes de petites dimensions.

L'hémoglobine est souvent moins abondante que dans les hématies normales, de sorte que le protoplasma fixe moins fortement les couleurs acides et présente une réaction polychromatophile.

L'aspect du noyau du mégaloblaste est assez caractéristique pour faire reconnaître cette cellule, même dans les cas où ses dimensions



Fig. 48. — *Hématies nucléées.* — 1. Normoblastes à noyau irrégulier; — 2. Mégaloblastes ; — 3. Normoblastes et microblastes ; — 4. Hématies en karyokinèse : — 5. Hématies à noyau divisé ; à résidu nucléaire : — 6. Hématie nucléée à granulations basophiles.

sont inférieures à celles d'un normoblaste : ce noyau, généralement ovale, est plus gros que celui du normoblaste ; il occupe la plus grande partie de la cellule ; il est moins nettement limité et beaucoup moins fortement coloré que le noyau du normoblaste ; quelquefois même, il est si peu colorable qu'il devient très difficile à voir ; son réseau chromatique est très régulièrement dessiné.

Le mégaloblaste est capable de se transformer en hématie géante ou mégalocyte, par fonte et non par expulsion du noyau. Il en

résulte que chaque mégaloblaste ne peut former qu'un seul globule rouge, énorme il est vrai, ayant une valeur globulaire supérieure à l'unité, mais non une série indéfinie de globules rouges comme le normoblaste.

Les mégaloblastes se retrouvent dans le sang embryonnaire. A la naissance, ils disparaissent non seulement de la circulation sanguine, mais encore des organes hématopoïétiques. Ils ne reparaissent guère que dans des infections ou des anémies extrêmement graves, arrivées au terme ultime où la régénération du sang est impossible par les processus physiologiques.

Apparition des hématies nucléées dans le sang au cours des états pathologiques. — Les hématies nucléées peuvent reparaître dans le sang d'autant plus facilement que l'individu est plus jeune. Cette réapparition est surtout fréquente chez les enfants âgés de moins de cinq mois.

Chez l'enfant, des normoblastes apparaissent au cours des anémies secondaires provoquées par la syphilis, surtout au moment de la roséole ; on les voit aussi à la suite des gastro-entérites, des broncho-pneumonies, des pyodermites, des végétations adénoïdes à surface suppurante, chez les tuberculeux, chez les rachitiques. Dans certains cas où la réaction normoblastique est intense et s'accompagne d'hyperleucocytose, de passage de myélocytes dans le sang, d'hypertrophie du foie, des ganglions et surtout de la rate, il en résulte un type clinique, que V. Jaksch et Luzet ont voulu rapprocher de la leucémie et individualiser sous le nom d'anémie infantile pseudo-leucémique. Ce type ne constitue pas une maladie autonome, mais un syndrome clinique résultant de causes multiples et tirant sa physionomie particulière du jeune âge des sujets et non d'une étiologie spéciale (Marfan, Stengel, Modigliano, M. Labbé[1]).

Chez l'adulte, au cours des anémies légères, on ne voit ordinairement pas d'hématies nucléées. Leur réapparition ne s'observe guère que dans les anémies profondes ; elle est la règle, d'après Hayem, dans les anémies du 3e et surtout du 4e degré. Même dans ce cas,

[1] M. Labbé et Armand-Delille. *Soc. méd. des hôpitaux*, 6 février 1903.

le nombre des hématies nucléées par rapport aux hématies ordinaires, est toujours peu considérable ; elles se montrent rares sur les préparations de sang, et il faut souvent parcourir plusieurs champs microscopiques (avec l'objectif à immersion) pour en rencontrer.

L'anémie *post-hémorragique* s'accompagne, en général, de l'apparition de globules rouges à noyau, ordinairement en petit nombre. Dans certains cas, cependant, ils peuvent être si nombreux qu'on en rencontre un ou même plusieurs dans chaque champ microscopique. V. Noorden a même vu un cas où, au cours d'une anémie hémorragique, accompagnée d'une forte leucocytose, les normoblastes étaient si nombreux qu'on eût cru, à un simple examen du sang, être en présence d'un cas de leucémie myélogène. On peut en rapprocher les résultats obtenus dans les anémies expérimentales : Ehrlich, Timofeiewsky ont vu apparaître des hématies nucléées après les saignées chez les animaux.

Les globules rouges à noyau se montrent, ainsi que l'a vu Jolly, d'une façon précoce, au début de la réparation sanguine ; leur nombre peut être assez considérable à cette période ; mais il va en diminuant dans la suite et, après quelques jours, ils disparaissent. Les formes observées ne sont pas seulement des normoblastes ; il y a aussi quelques mégaloblastes (Jolly).

Dans l'anémie *cancéreuse*, on observe des hématies nucléées dans un tiers des cas environ (Strauss et Rohnstein) ; elles sont généralement très peu nombreuses.

Le passage des hématies nucléées dans le sang ne s'observe que rarement au cours des *infections*. Pourtant Türck a signalé des réactions normoblastiques au cours de la pneumonie, des septicémies, des accès paludiques, du rhumatisme articulaire aigu.

Cette réaction s'observe surtout au moment de la convalescence. Elle est, en général, très modérée et n'entraîne pas, du moins lorsqu'elle est légère, un pronostic de gravité, comme on le croyait autrefois.

Aux normoblastes peuvent même parfois s'ajouter des mégaloblastes, sans que pour cela le pronostic doive être considéré comme fatal.

Dans la *variole*, Pick, Hayem, Weil, ont vu apparaître, surtout dans les formes hémorragiques, des globules rouges nucléés dans le sang. Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses et leur apparition est transitoire dans les varioles suppurées ; elle est exceptionnelle au cours des varioloïdes. On les voit rarement en karyokinèse, sauf dans les formes hémorragiques. Aucune autre maladie infectieuse ne donne de réaction aussi intense. Dans les purpuras infectieux, des hématies nucléées peuvent se montrer dans la circulation (Lenoble).

Expérimentalement, Sherrington, Rieder, Timofeiewsky[1] ont constaté l'apparition d'hématies nucléées dans le sang des animaux infectés par divers microbes ou inoculés par des toxines bactériennes. Dominici[2] a provoqué des réactions normoblastiques par inoculation intravasculaire à des animaux de divers microbes (pneumocoque, bacille d'Eberth, colibacille, etc.), ou de leurs toxines à doses non mortelles : la réaction débute rapidement, en même temps que la polynucléose sanguine ; atteint son maximum vers la 30e ou la 40e heure (80 à 3 500 normoblastes par millim. cube de sang), puis décroît, et cesse au bout de quelques jours ; l'intensité de la réaction est proportionnelle à l'intensité de l'infection ; les inoculations répétées déterminent une réaction plus marquée, au cours de laquelle apparaissent des hématies nucléées plus volumineuses et à noyau plus compact ; la réaction cesse quand l'animal devient réfractaire aux inoculations. La réaction normoblastique provoquée par les infections n'est pas en relation avec l'anémie post-infectieuse, car elle se termine précisément au moment où apparaît une hypoglobulie légère. Avec la vaccine, Dominici a obtenu chez le lapin une réaction analogue.

Les anémies *syphilitiques* graves entraînent aussi le passage d'hématies nucléées (normoblastes et mégaloblastes) dans la circulation.

Vaquez et Lebreton[3] ont vu des normoblastes dans le sang des sujets atteints de *myxœdème* congénital.

[1] Timofeiewsky. *Vratch*, 1894 ; et *Centralbl. f. allg. Path.*, n° 3 et 4, 1895.

[2] Dominici. Hématies nucléées et réactions de la moelle osseuse. *Soc. anatom.*, 1er nov. 1896, et *Soc. de biologie*, 26 nov. 1898 ; et Dominici. *Globules rouges et infection* Thèse Paris, 1903.

[3] Vaquez et Lebreton. *Soc. médic. des hôpitaux*, 11 janv. 1895.

La *splénectomie* peut encore faire apparaître des normoblastes dans le sang (Credé, Dominici, Vaquez[1], Bordet, Kurlow, etc.). Dominici a observé chez une tuberculeuse une réaction normoblastique consécutive à une splénectomie, qui dura un mois et demi, et où le nombre des hématies nucléées atteignit jusqu'à 9 034 par millim. cube. Ce fait a été maintes fois vérifié à la suite de splénectomies faites chez l'homme et de splénectomies expérimentales.

L'anémie légère des *chlorotiques* ne s'accompagne pas, en général, de réactions normoblastiques. Cependant Hayem, Hammerschlag, dans certaines chloroses intenses, ont trouvé dans le sang, en petit nombre et d'une façon passagère, des hématies nucléées.

Par contre, l'apparition des hématies nucléées devient un des caractères fondamentaux des *anémies pernicieuses progressives*, qu'il s'agisse d'anémie symptomatique de bothriocéphalie ou d'ankylostomasie, etc., ou bien d'anémies en apparence essentielles. Toutes les formes d'hématies nucléées peuvent se voir dans ces cas ; mais ce qui est caractéristique, c'est l'apparition des mégaloblastes en nombre parfois considérable.

Dans la *leucémie*, comme nous le verrons, on assiste à l'apparition de globules rouges à noyau non seulement dans les formes myélogènes où elle est la règle, mais aussi dans les formes lymphatiques où elle est moins considérable et inconstante. On y trouve surtout des normoblastes, mais aussi quelquefois des mégaloblastes.

Signification pronostique. — Tous les auteurs admettent que l'apparition des globules rouges à noyau dans le sang, indique une irritation des organes hématopoïétiques, en particulier de la moelle osseuse et de la rate. On s'entend moins sur la signification pronostique de ce symptôme : les uns, avec Ehrlich, considérant que les normoblastes servent à la formation des globules rouges, regardent leur apparition comme l'indice d'un processus rénovateur du sang ; d'autres, comme Hayem, ayant remarqué que, dans les anémies, les globules rouges à noyau, au lieu d'augmenter, dispa-

[1] Vaquez et Hartmann. *Soc. de biologie*, 30 janv. 1897.

raissent à la période où le sang se répare, refusent à ces globules tout rôle sérieux dans la rénovation du sang.

Les auteurs qui admettent le rôle des hématies nucléées dans la régénération du sang établissent, au point de vue du pronostic, une distinction entre l'apparition des normoblastes et celle des mégaloblastes dans la circulation.

Ehrlich et ses élèves, considérant que le normoblaste sert à la formation des hématies normales, tandis que le mégaloblaste ne peut donner naissance à des hématies normales, attribuent à la réaction normoblastique dans les anémies et les infections une signification favorable, tandis que pour eux, la réaction mégaloblastique est d'un pronostic mauvais, sinon fatal.

Par contre, Grawitz, Askanazy, Pappenheim, ne reconnaissent pas l'opposition établie par Ehrlich entre le normoblaste et le mégaloblaste ; ils voient des termes de transition entre ces deux cellules et admettent que le mégaloblaste, élément de la moelle normale, est capable d'engendrer des hématies normales. Par suite, ils ne pensent pas que la mégaloblastie sanguine soit d'un pronostic fatal.

On voit, en effet, des mégaloblastes dans le sang au cours de processus anémiques et infectieux qui sont suivis de guérison. Mais il n'en reste pas moins que la réaction mégaloblastique traduit un effort anormal ou excessif des organes hématopoïétiques devenus insuffisants, et est l'indice d'un état grave.

Au cours des infections, Türck considère la présence d'un certain nombre de mégaloblastes dans le sang comme un signe de grande gravité. Dans les anémies, il en est de même ; sur 40 cas d'anémie pernicieuse, Mac Craë [1] a noté la fréquence des normoblastes dans les cas curables, celle des mégaloblastes dans les cas mortels.

[1] Mac Crae. *Med. news*, 26 juillet 1902.

CHAPITRE VI

L'HÉMOGLOBINE

§ Ier. — Evolution de l'hémoglobine.

Les globules rouges contiennent dans leur protoplasma une substance particulière, l'hémoglobine, sorte de protéide formée par la combinaison d'une albuminoïde avec une matière colorante soluble et cristallisable.

L'hémoglobine globulaire, faisant partie intégrante de l'hématie, n'est pas identique à l'hémoglobine obtenue par dissolution des globules rouges, ni à l'hémoglobine isolée par cristallisation. Il y a entre ces trois sortes d'hémoglobines des différences très légères, se traduisant par des réactions un peu différentes vis-à-vis des agents chimiques et physiques.

L'hémoglobine n'est d'ailleurs pas identiquement la même chez tous les êtres vivants ; il y a autant d'hémoglobines que d'espèces animales. Ces corps sont, toutefois, très voisins les uns des autres, le spectroscope ne suffit pas à les distinguer, et seuls certains caractères tirés de l'étude cristallographique (forme, volume, eau d'interposition des cristaux) permettent d'établir ces différences.

On ne sait rien de l'*origine* de l'hémoglobine chez l'embryon et chez l'adulte. On sait seulement qu'il existe dans le jaune de l'œuf de poule une nucléo-albuminoïde, l'hématogène, résultant de l'union d'une albuminoïde et d'une nucléine ferrugineuse ; on considère que l'hémoglobine dérive de cet hématogène ; chez l'adulte on suppose qu'une partie de l'hémoglobine des vieilles hématies disparaissant dans la rate peut servir à charger les nouvelles, soit que cette hémoglobine n'ait pas été altérée, soit que temporairement elle ait pris une forme d'attente, du reste inconnue (Arthus).

Ce qui est certain, c'est qu'une partie de l'hémoglobine se détruit pour former les pigments biliaires et qu'il doit se former

chaque jour de l'hémoglobine nouvelle. On suppose, dit Arthus, que l'alimentation fournit à l'organisme des composés ferrugineux comparables à l'hématogène et capables de se transformer comme lui en hémoglobine. D'après Stockmann, une diète normale introduit 10 milligr. de fer par jour.

Nous connaissons mieux le *mode de destruction* de l'hémoglobine. Chaque jour, une certaine quantité de l'hémoglobine du sang est détruite et sert à former le pigment biliaire : le foie n'utilise d'ailleurs pour la formation du pigment qu'une partie de la molécule hémoglobine; le fer n'entre que pour une portion infinitésimale dans la composition de la bile.

Le fer de l'hémoglobine qui se détruit est en partie retenu, en partie éliminé de l'organisme. La muqueuse intestinale est la principale voie d'élimination ; les urines, la bile n'en contiennent que des traces. Le fer retenu s'accumule principalement dans le foie et dans la rate. Il se trouve dans le foie à l'état de combinaison organique et fait partie intégrante d'une sorte de nucléo-albumine à laquelle Zaleski[1] a donné le nom d'hépatine ; il est intimement uni à la molécule albuminoïde et ne peut être décelé par l'action du sulfure d'ammonium.

Chez l'adulte, la réserve de fer persiste, en subissant de légères variations à l'état normal. Chez la mère, il y aurait, au début de la grossesse, une augmentation des réserves de fer qui vont s'épuiser pendant le cours de la grossesse et de la lactation, car c'est l'organisme de la mère qui doit fournir au nouveau-né la quantité de fer qui lui est nécessaire pour la formation de ses globules rouges, non seulement au moment de la naissance, mais encore pendant toute la période de l'alimentation lactée. C'est qu'en effet le lait n'apporte du fer qu'en proportion insuffisante pour la formation hématique. Pour cette raison, il s'accumule pendant la grossesse dans le foie du fœtus des réserves de fer qui s'épuiseront pendant les premiers mois de l'existence.

Les conditions qui permettent l'absorption et l'assimilation du fer dans l'organisme ont été l'objet de vives controverses.

[1] Zaleski. Studien über die Leber. *Zeitsch. f. physiol. Chemie*, 1886, X, 6, p. 453.

Pour les uns, et c'est là l'opinion de Bunge, le fer organique contenu dans les aliments peut seul être assimilé; le fer inorganique, qui constitue la majorité des préparations pharmaceutiques martiales, ne serait point absorbé dans l'intestin; il servirait seulement, en se combinant avec l'hydrogène sulfuré, à protéger le fer organique des aliments contre l'hydrogène sulfuré de l'intestin et à permettre ainsi son absorption.

On ne saurait aujourd'hui accepter cette opinion car, suivant Mörner[1], le fer n'a aucune action sur les fermentations intestinales.

Nos connaissances actuelles sur l'élimination du fer par la muqueuse intestinale nous permettent de comprendre, autrement que par un défaut d'assimilation, la présence du fer dans les selles des sujets soumis au traitement par des préparations martiales : cette présence ne serait pas due au fer ingéré, mais au fer éliminé par l'organisme.

Les expériences de Kunkel[2] démontrent que le fer inorganique est bien absorbé par l'intestin. Les observations histologiques de Macallum[3], de Gaule[4], de Hochhaus et Quincke[5], etc., ont permis de suivre l'absorption du fer à travers la paroi intestinale, et de voir son accumulation dans les ganglions mésentériques, la rate et le foie. Les expériences de Cloetta[6] démontrent que l'absorption se fait dans toute l'étendue de l'intestin grêle.

Le fer inorganique n'est pas seulement absorbé; il est assimilé par les organes et sert à la fabrication de l'hémoglobine, ainsi qu'il résulte des travaux de Kunkel, Cloetta, Müller[7], Jaquet[8].

Certains auteurs pensent même que, dans les anémies, une ali-

[1] MÖRNER. Zur Frage über die Wirkungsart der Eisenmittel, *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, 1893, XVIII, 1, p. 13.

[2] KUNKEL. Blutbildung aus anorgan. Eisen, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1895, LXI, 11-12, p. 595.

[3] MACALLUM. On the absorpt. of iron in the animal body. *Journ. of physiol.*, 1894, XVI, p. 268.

[4] GAULE. Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. *Deutsche med. Wochensch.*, 7 mai 1896.

[5] HOCHHAUS et QUINCKE. Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak.*, 1896, XXXVII, p. 159.

[6] CLOETTA. Ueber die Resorption des Eisens im Darm und seine Beziehung zür Blutbildung, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 1897, XXXVIII, 3-4, p. 161.

[7] F. MULLER. Experiment. Beiträge zur Eisentherapie, *Deutsche med. Woch.*, 20 déc. 1900.

[8] A. JAQUET. De l'assimilation du fer inorganique et de son rôle dans le traitement de la chlorose, *Semaine méd.*, 13 février 1901.

mentation riche en fer n'augmente pas le taux du fer contenu dans le sang, et que le fer en nature est seul efficace.

Par contre, Abderhalden[1] a démontré que le fer de l'hémoglobine et de l'hématine peut être absorbé par l'intestin et assimilé ; tandis que pour lui le fer inorganique ne serait pas réellement assimilé et ne servirait qu'à stimuler l'hématopoïèse.

§ II. — **Dosage de l'hémoglobine.**

L'hémoglobine est une substance colorante, ayant un spectre d'absorption caractéristique et contenant une proportion définie de fer. Ces trois propriétés peuvent être utilisées pour son dosage.

Les *procédés de dosage directs* reposent : 1° les uns sur l'appréciation de la coloration du sang comparée à celle d'un étalon (procédés chromométriques) ;

2° Les autres sur l'étude du spectre d'absorption de l'hémoglobine (procédés spectroscopiques) ;

3° D'autres sur le dosage du fer dans le sang (procédés ferrométriques).

Les *procédés de dosage indirects*, basés sur les relations qui existent entre la quantité d'hémoglobine et la densité du sang (méthode d'Hammerschlag), le volume du sédiment sanguin (hématocrites, méthode de Marcano), le poids du résidu sec, manquent absolument d'exactitude et ne doivent pas être employés.

A. — MÉTHODES CHROMOMÉTRIQUES.

La coloration du sang est en rapport avec sa teneur en hémoglobine.

L'aspect d'une goutte de sang donne donc déjà un renseignement approximatif, surtout si l'on prend soin, ainsi que le recommande Ehrlich, de recueillir cette goutte de sang sur du papier buvard ou

[1] ABDERHALDEN. Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung, *Zeitsch. f. Biol.*, 1900, XXXIX, 1, p. 113. — Assimilation des Eisens, *Zeitsch. f. Biol.*, 1900, XXXIX, 2, p. 213. — Die Beziehungen des Eisens zur Blutbildung, *Zeitsch. f. Biol.*, 1900, XXXIX, 4, p. 487.

sur du linge qui s'en imbibe. Mais cette méthode manque de rigueur scientifique.

Divers procédés et appareils ont été imaginés pour mesurer l'hémoglobine.

Procédé d'Hayem. — Le chromomètre de Hayem se compose : 1° d'une double cellule formée de deux anneaux de verre de même diamètre, placés au contact l'un de l'autre et collés sur une plaque en verre.



Fig. 49. — Appareil de Hayem.

2° D'une échelle colorimétrique constituée par des rondelles de papier colorié de plus en plus foncées, de même grandeur que les cellules. Chaque teinte représente une solution titrée de sang, obtenue en mélangeant à 500 millim. cubes d'eau distillée 1 millim. cube de sang contenant un nombre défini de globules rouges supposés sains, c'est-à-dire chargés d'hémoglobine en quantité normale.

Ces teintes ont les valeurs suivantes :

Teinte n° 1	8 866 000	globules variés.
— n° 2	9 973 000	—
— n° 3	11 081 000	—
— n° 4	12 189 000	—
— n° 5	13 297 000	—

Pour se servir de l'appareil, on se place à deux ou trois mètres d'une fenêtre large, exposée au nord ou à l'est; la meilleure lumière est fournie par un ciel légèrement couvert. La double cellule est posée sur une feuille de papier blanc. On introduit dans chacune des deux cellules 500 millim. cubes d'eau distillée mesurés avec la grosse pipette de l'hématimètre. Dans l'une des cellules, on ajoute plusieurs millimètres cubes de sang mesurés à l'aide de la petite pipette et on agite le mélange. Si l'on suppose le sang à peu près normal, deux à trois millimètres cubes suffisent; si le sang paraît pauvre en hémoglobine il faut en prendre une quantité d'autant plus forte qu'il est plus pâle (4 à 10 et même 15 millim. cubes).

Le mélange fait, on le compare à l'échelle colorimétrique en faisant passer successivement les rondelles colorées sous la cellule contenant de l'eau pure. On choisit la rondelle dont la teinte paraît le mieux correspondre à celle du mélange; si la concordance n'est pas parfaite on adopte un chiffre intermédiaire entre celui des deux rondelles dont la teinte précède et dépasse celle du mélange.

On peut ainsi apprécier la *richesse globulaire* (R), c'est-à-dire la

quantité d'hémoglobine contenue dans un millimètre cube du sang examiné.

Supposons qu'on ait pris 6 millim. cubes de sang pour obtenir la teinte n° 4. Cette teinte représente une dilution faite avec 12 189 000 globules sains. La richesse globulaire sera donc :

$$R = \frac{12\ 189\ 000}{6} = 2\ 031\ 500$$

c'est-à-dire qu'un millimètre cube du sang examiné contient la même quantité d'hémoglobine que 2 031 500 globules sains.

Connaissant en outre le nombre des globules rouges du sang examiné (N) on peut calculer facilement la *valeur globulaire* (G), c'est-à-dire la proportion d'hémoglobine contenue dans un globule rouge.

Supposons que la numération ait donné le chiffre de 3 774 000, la valeur globulaire sera :

$$G = \frac{R}{N} = \frac{2\ 031\ 500}{3\ 774\ 000} = 0{,}539.$$

La valeur globulaire est donc inférieure à la normale, car si le sang était sain, on aurait par le même calcul :

$$G = \frac{R}{N} = \frac{5\ 000\ 000}{5\ 000\ 000} = 1.$$

Hayem distingue par ce procédé trois types de sang :

Type A. — Sang normal. R et N sont normaux : $G = 1$.

Type B. — La quantité d'hémoglobine s'abaisse proportionnellement plus que le nombre des globules rouges : $R < N$ et $G < 1$. Ce type est celui qu'on rencontre le plus souvent chez les anémiques.

Type C. — Le nombre des hématies s'abaisse proportionnellement plus que la quantité d'hémoglobine : $R > N$ et $G > 1$. Ce type s'observe dans l'anémie pernicieuse progressive.

Le rapport G peut servir à établir le pronostic d'une anémie : à richesse globulaire égale, le pronostic est d'autant moins grave que la valeur globulaire est plus faible. Ainsi, par exemple, une anémie dans laquelle $R = 1$ million, $N = 1$ million, et $G = 1$ serait beaucoup plus grave qu'une anémie où $R = 1$ million, $N = 2$ millions, et $G = 0{,}50$. Autrement dit, l'abaissement du chiffre des globules rouges

est plus grave que celui de l'hémoglobine. Ce qui diminue le plus rapidement et le plus facilement dans les anémies, c'est l'hémoglobine.

Hémochromomètre de Malassez. — Le procédé de Malassez consiste à comparer à un étalon coloré une dilution tirée du sang à examiner contenu dans une cuve prismatique, et à chercher sous quelle épaisseur la teinte de la dilution correspond à la teinte de l'étalon.

L'hémochromomètre se compose d'un écran métallique monté sur un support vertical et percé de deux orifices circulaires ; derrière l'un se place l'étalon coloré, derrière l'autre la cuve prismatique.

L'étalon coloré est formé, dans les anciens appareils, par un verre coloré et

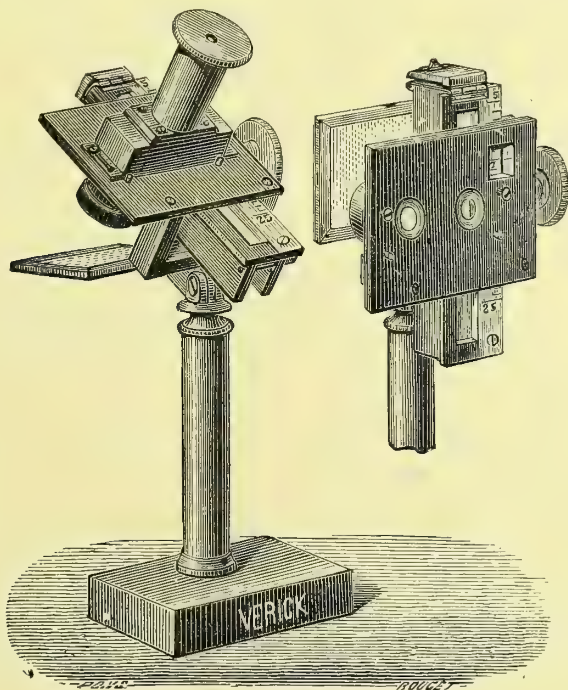


Fig. 50. — Hémochromomètre de Malassez.

une cuve en verre renfermant une solution picrocarminée qui, sous l'épaisseur de la cuve (5 m/m), reproduit exactement la couleur d'une solution au 100e de sang contenant 5 °/o d'hémoglobine. Cet étalon a été remplacé aujourd'hui par un verre coloré.

La cuve prismatique, en verre, a la forme d'un cône allongé ; elle est ouverte

par sa base placée en haut; un chariot à crémaillère la fait monter et descendre sur le côté de l'écran.

L'écran porte en outre un orifice carré qui laisse voir l'échelle colorimétrique gravée sur un des montants du chariot. Un des côtés verticaux de cet orifice porte un trait horizontal qui sert d'index.

Derrière l'écran et les cuves, on place soit une glace dépolie, soit un miroir à surface dépolie. A la face antérieure de l'écran, on peut appliquer un petit appareil optique, à double réflexion totale, permettant de comparer les images colorées fournies par la cuve et par l'étalon.

L'appareil comprend en outre : un mélangeur dont la capacité totale est égale à 100, celle du tube de prise étant égale à 2; et un petit vase pour recevoir les dilutions sanguines.

On commencera par faire la dilution sanguine au 100ᵉ, si le sang est normal; au 200ᵉ, s'il est très riche ; au 50ᵉ, s'il est pauvre. Pour cela, on aspire dans le mélangeur du sang jusqu'à la division 1 (dilution au 100ᵉ), ou jusqu'à la division 2 (dilution au 50ᵉ), ou jusqu'à la division 1/2 (dilution au 200ᵉ). Sans tarder, car le sang coagulerait, et en maintenant le mélangeur bien vertical pour éviter les bulles d'air dans le réservoir, on aspire de l'eau distillée qui se mélange au sang dans le réservoir jusqu'à ce que le mélange atteigne le trait 100. On vide alors l'instrument dans la cuve prismatique et on aspire et rejette à plusieurs reprises un peu du mélange afin de laver la pipette, d'agiter la solution et de la rendre homogène.

Pour l'examen, on vise avec l'appareil optique le ciel ou la lumière réfléchie; l'éclairage doit être égal du côté de la cuve et de l'étalon, d'intensité moyenne, et la lumière aussi blanche que possible. On cherche ensuite, en faisant mouvoir la cuve, le point précis où la solution sanguine reproduit exactement la teinte de l'étalon.

Alors on lit le nouveau chiffre qui se trouve en regard de l'index. Pour une dilution au 100ᵉ, il indique d'emblée la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 parties de sang; pour une dilution au 200ᵉ, il faut doubler ce chiffre; pour une dilution au 50ᵉ, il faut au contraire le diviser par 2.

Le mélangeur et la cuve doivent être soigneusement nettoyés après chaque examen.

Hémomètre de Fleischl. — L'appareil se compose : d'un vase comparateur à deux compatiments; d'un étalon en verre rouge prismatique, monté dans un cadre métallique portant une échelle graduée de 1 à 120, qui se déplace par une vis au-dessous de l'un des compartiments; d'un pied qui supporte le vase et qui possède un réflecteur blanc mat, d'une série de pipettes à sang, capillaires, de même calibre, longues de 8 ^{mm}, et portées par un fil métallique; d'une pipette à eau.

L'examen ne doit être fait ni à la lumière du jour, ni à la lumière électrique,

mais à la lumière de lampes à huiles, de bougies ou de gaz, dans une chambre noire.

1° *Récolte du sang.* — Une pipette à sang, dont la surface extérieure a été légèrement graissée, est bien exactement remplie par capillarité avec le sang qui s'écoule d'une piqûre du doigt.

2° *Remplissage de l'appareil.* — Dans les deux compartiments du vase comparateur, on verse de l'eau distillée avec la pipette ; celui qui est au-dessus de l'étalon est rempli complètement de façon que la surface du liquide soit absolument plane ; le second n'est rempli qu'au quart. On y plonge alors horizontalement la pipette à sang, à laquelle on imprime quelques mouvements latéraux ; quand elle est à peu près vide de sang, on la lave au dessus du compartiment à

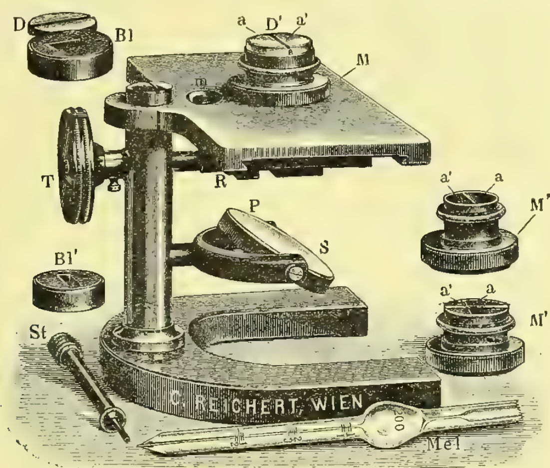


Fig. 51. — Hémomètre de Fleischl-Miescher.

sang, en faisant tomber, sur l'une de ses extrémités, quelques gouttes d'eau distillée. La dilution de sang est rendue bien homogène par agitation, puis le compartiment est exactement rempli avec de l'eau distillée versée très doucement de façon à former une couche limpide au-dessus de la dilution sanguine. Si l'un des compartiments présentait une surface en ménisque, il faudrait y ajouter ou en retrancher quelques gouttes d'eau.

3° *Mise au point et mensuration.* — Le réflecteur est disposé de façon à pouvoir envoyer d'autant plus de lumière que la solution sanguine est plus colorée. L'observateur ferme un œil et place l'autre verticalement au-dessus du vase comparateur de façon que chacune des moitiés de celui-ci vienne se peindre sur les moitiés droite et gauche de la rétine.

Le coin de verre coloré est déplacé jusqu'à ce que les deux moitiés du vase comparateur apparaissent avec la même teinte.

Il suffit alors de lire le chiffre de l'échelle qui se trouve en regard de l'index

marqué sur la platine de l'instrument, pour avoir le pourcentage de la quantité d'hémoglobine du sang examiné.

L'appareil a été modifié depuis par Miescher. Le tube capillaire destiné à mesurer le sang est remplacé par un mélangeur, construit sur le modèle de la pipette de Thoma-Zeiss, dans lequel le sang peut être dilué au $\frac{1}{200}$, $\frac{1}{300}$, $\frac{1}{400}$, au moyen d'une solution de carbonate de soude à 1 °/₀₀. L'un des compartiments du vase comparateur est rempli d'eau, l'autre de la dilution sanguine.

Hémoglobinomètre de Gowers. — Il se compose : 1° d'un tube étalon fermé contenant une solution colorée ; 2° D'un tube éprouvette gradué dans lequel on fait une dilution sanguine : 3° D'une pipette portant un trait d'affleurement.

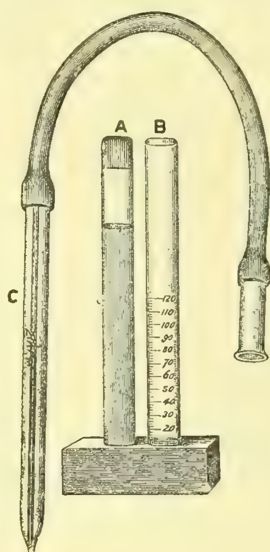


Fig. 52. — Hémoglobinomètre de Gowers.

On commence par verser quelques gouttes d'eau distillée dans le tube éprouvette gradué. On pique le doigt, on aspire du sang dans la pipette jusqu'au trait d'affleurement, on essuie la pipette, puis on rejette ce sang dans l'éprouvette graduée, où il se mélange à l'eau. On ajoute ensuite à ce mélange de l'eau, au moyen d'une pipette, en agitant de temps en temps, jusqu'à ce que la teinte du mélange soit la même que celle de l'étalon. Il suffit alors de lire la hauteur à laquelle s'élève le mélange dans l'éprouvette, qui est graduée de telle sorte que le chiffre ainsi obtenu indique la proportion d'hémoglobine contenue dans le sang examiné. Cette proportion est indiquée en considérant que le sang normal contient 100 p. 100 d'hémoglobine. Pour bien apprécier l'égalité des teintes, il faut regarder les deux tubes verticaux, côte à côte, contre la lumière du jour, sur une feuille de papier blanc bien éclairée. Cette méthode donnerait une approximation de 5 p. 100.

Salhi a perfectionné l'appareil de Gowers en y ajoutant un écran de verre dépoli avec cadre noir, au-devant duquel on place le tube à dilution sanguine et le tube étalon pour les comparer ; pour faciliter la comparaison, il dilue le sang dans de l'eau acidulée par de l'acide chlorhydrique (à 1 p. 200), ce qui transforme l'oxyhémoglobine en hématine et permet d'obtenir exactement la même couleur dans le sang et dans l'étalon.

V. **Procédé de Tallqvist**[1]. — Il consiste à comparer à une échelle chromométrique une feuille de papier buvard imbibée de la goutte de sang à examiner.

L'échelle chromométrique est formée d'une série de papiers colorés, de dix nuances différentes, représentant la couleur d'un papier buvard imprégné de

[1] *Arch. gén. de Médecine*, nouv. série, t. III, 1900.

sang plus ou moins riche en hémoglobine. L'échelle a été établie par comparaison avec les résultats fournis par l'hémomètre de Miescher-Fleischl. Le papier le plus pâle représente la couleur d'un sang contenant 10 p. 100 d'hémoglobine; le second papier celle d'un sang contenant 20 p. 100 d'hémoglobine, etc. ; le papier le plus foncé celle d'un sang contenant 100 p. 100 d'hémoglobine la différence entre deux papiers successifs correspond donc à 10 p. 100 d'hémoglobine. Pour faciliter la comparaison, les papiers colorés sont rangés côte à côte, et percés en leur centre d'un trou, à travers lequel on regardera la tache de sang.

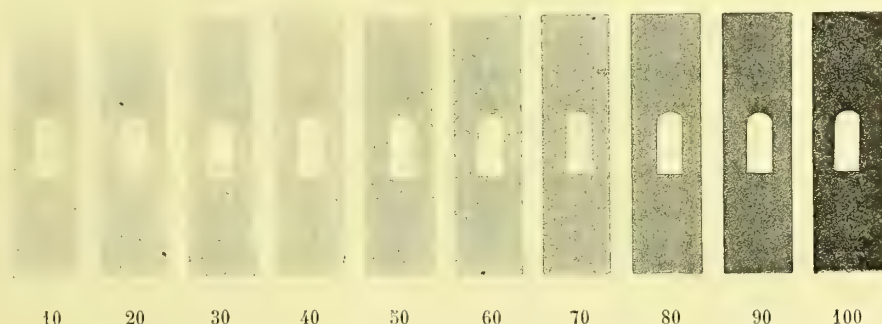


Fig. 53. — Echelle chromométrique de Tallqvist.

La goutte de sang obtenue par piqûre du doigt est recueillie sur une feuille de papier buvard blanc ; elle doit s'étendre spontanément, être complètement bue par le papier, et donner une tache de 5 à 6 millimètres de diamètre. L'examen se fait à un éclairage tombant d'en haut, toujours à la lumière du jour. Dès que la tache a perdu son éclat humide on plie en deux le papier buvard sur lequel elle se trouve et on la compare aux papiers colorés.

On obtient très rapidement, avec cet appareil, des résultats assez exacts pour les besoins de la clinique journalière. La comparaison que nous avons faite avec les résultats donnés par l'hémato-spectroscopie nous a montré que le pourcentage d'hémoglobine était, en général, un peu plus élevé par cette méthode que par la méthode d'Hénocque, mais que les variations étaient sensiblement correspondantes, du moins pour des sangs peu anémiés ; avec des sangs très pauvres en hémoglobine, la différence s'accentue.

Citons encore parmi les appareils utilisés pour la détermination de la quantité d'hémoglobine, en particulier à l'étranger :

La double pipette colorimétrique de Hoppe Seyler [1] ;

[1] Hoppe Seyler. *Zeitsch. f. phys. Chemie*, Bd. XVI, p. 461.

L'appareil colorimétrique de Zangemeister [1] ;
L'hémoglobinomètre de Nebelthau [2] ;
L'hémoglobinomètre de Dare.

B. — MÉTHODES SPECTROSCOPIQUES.

I. **Hémato-spectroscope d'Hénocque.** — Hénocque [3] a imaginé pour le dosage de l'hémoglobine du sang une méthode basée sur l'étude des spectres d'absorption.

Les deux instruments nécessaires pour ce dosage sont : le *spectroscope* et l'*hématoscope*.

Le spectroscope dont on se sert habituellement est un petit spectroscope à vision directe, formé de deux tubes glissant l'un dans l'autre ; le tube extérieur porte, à son extrémité libre, un diaphragme percé d'une fente qu'on peut rétrécir à volonté au moyen d'une vis ; le tube intérieur renferme un prisme et est terminé par un oculaire.

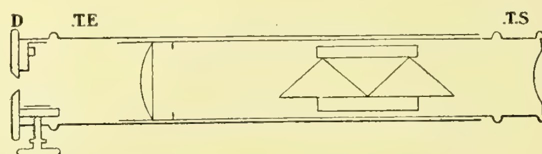


Fig. 54. — Coupe du spectroscope.

Avant qu'on s'en serve, le spectroscope doit être mis au point, en rétrécissant autant que possible la fente du diaphragme, et en tirant le tube intérieur à la longueur voulue pour que, visant le ciel à travers l'oculaire, on aperçoive non seulement un spectre, mais encore les principales raies de Frauenhofer qui se dessinent nettement en noir sur le spectre.

L'hématoscope est essentiellement composé de deux lames de verre de largeur inégale, superposées de façon que, maintenues en contact à l'une de leurs extrémités, elles s'écartent à l'autre d'une distance de 300 μ, limitant ainsi un espace prismatique capillaire. Une échelle graduée en millimètres est gravée sur la lame la plus large.

Pour introduire du sang dans l'hématoscope, on dépose quelques gouttes sur le bord de la cuve prismatique ; le liquide pénètre par capillarité et s'étend en formant une couche d'épaisseur nulle à gauche, égale à 300 μ. à droite, donnant

[1] ZANGEMEISTER. *Zeitsch. f. Biologie*, Bd. XXIII, s. 72, 1896.
[2] NEBELTHAU. *XV Kongress f. inn. Med.*, s. 557.
[3] HÉNOCQUE. *Spectroscopie biologique* (Aide mémoire Léauté).

par suite une teinte progressivement plus foncée de gauche à droite. Lorsqu'il y a des bulles d'air, la répartition du sang est facilitée par de légers chocs pratiqués avec l'ongle sur la lamelle étroite.

Se plaçant alors en face d'une source de lumière diffuse (des nuages blancs dans le ciel, un mur blanc ou un écran blanc, constituent le meilleur éclairage), on regarde avec le spectroscope, par transparence, le sang contenu dans l'hématoscope.

On aperçoit ainsi le spectre d'absorption de l'oxyhémoglobine constituée par deux bandes noires situées entre le jaune et le vert cyané. Ces bandes, très faibles à la gauche de l'hématoscope, vont en augmentant d'épaisseur et d'intensité vers la droite et finissent même par se confondre. Entre ces extrêmes, il existe un point où les deux bandes se présentent avec une largeur et une coloration égales et sont séparées par un intervalle clair égal à leur largeur ; notez, qu'en

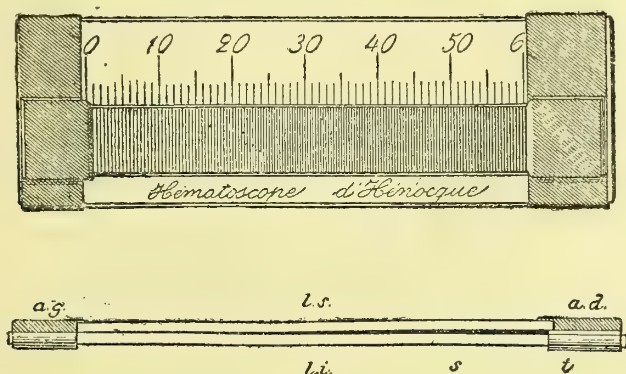


Fig. 55. — Hématoscope d'Hénocque.

réalité, la bande gauche paraît toujours plus étroite et plus foncée que la bande droite, parce que l'égalité n'existe que pour les bandes mesurées en longueurs d'onde et non en millimètres et que les longueurs d'onde vont en augmentant de la gauche vers la droite du spectre. La première bande située à droite de D s'étend de 530 à 550 λ, la seconde située à gauche de E s'étend de 570 à 590 λ : C'est ce que Hénocque appelle le *phénomène des deux bandes égales en obscurité et en longueur d'onde* ; avec un peu d'exercice, il est très facile d'apprécier la largeur relative des bandes et de retrouver le point qui correspond au phénomène des deux bandes égales.

L'expérience a montré que ce phénomène s'observe lorsqu'on examine à la lumière du jour du sang contenant 14 p. 100 d'oxyhémoglobine sous une épaisseur de 70 μ. Le fait peut être facilement vérifié avec des solutions titrées d'oxyhémoglobine.

Suivant qu'il faudra une épaisseur de sang supérieure ou inférieure à 70 μ pour apercevoir le phénomène des deux bandes égales, le sang contiendra une quantité d'hémoglobine inférieure ou supérieure à 14 p. 100.

En pratique, il faut donc déterminer le point où se voit le phénomène des deux bandes égales ; la division millimétrique à laquelle correspond alors la fente du spectroscope est donnée en ajoutant 7 à la division qui correspond au

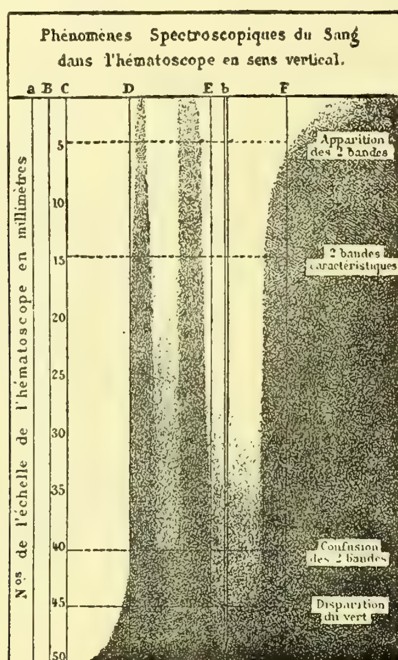
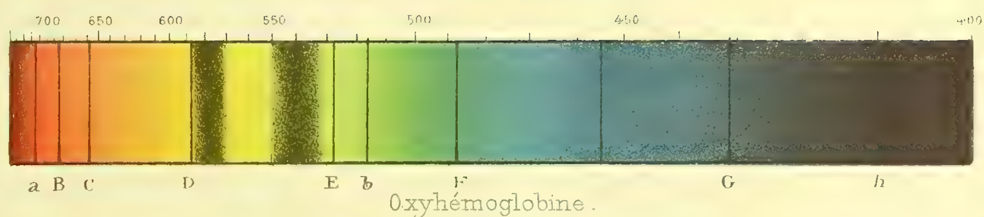


Fig. 56.

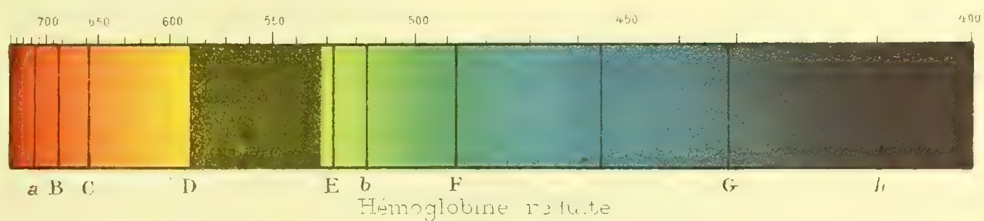
bord gauche du spectroscope ; on se reporte ensuite à l'échelle de concordance établie par Hénocque qui indique la quantité d'oxyhémoglobine pour 100 parties de sang, en rapport avec la distance à laquelle on a observé le phénomène des deux bandes égales.

ÉCHELLE DE L'HÉMATOSCOPE D'HÉNOCQUE

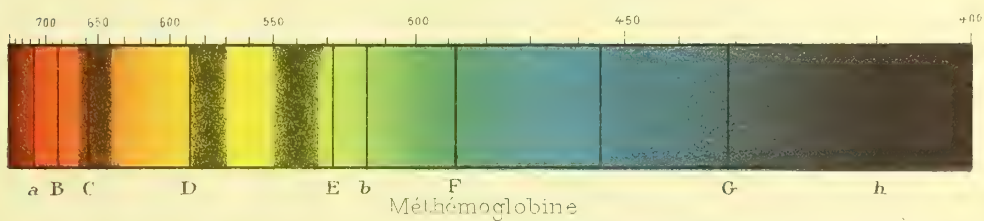
DISTANCE à laquelle on observe le phénomène des deux bandes.	QUANTITÉ d'oxyhémoglobine pour 100 parties de sang.	DISTANCE à laquelle on observe le phénomène des deux bandes.	QUANTITÉ d'oxyhémoglobine pour 100 parties de sang.
13 millim.	15 p. 100.	24 millim.	8 p. 100.
14 —	14 —	26 —	7,5 —
15 —	13 —	28 —	7 —
16 —	12 —	30 —	6,5 —
17 —	11,5 —	32 —	6 —
18 —	11 —	35 —	5,5 —
19 —	10 —	39 —	5 —
20 —	9,5 —	44 —	4,5 —
21 —	9,3 —	49 —	4 —
22 —	9 —	54 —	3,5 —
23 —	8,5 —	60 —	3,2 —



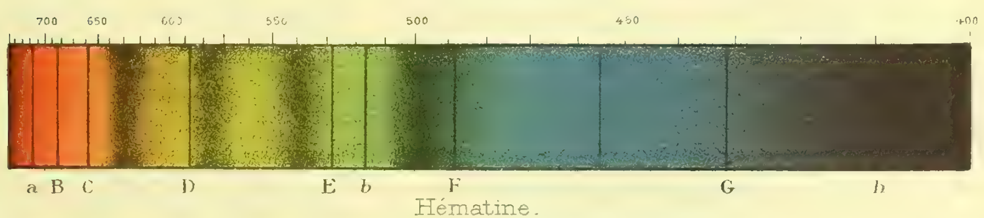
Oxyhémoglobine.



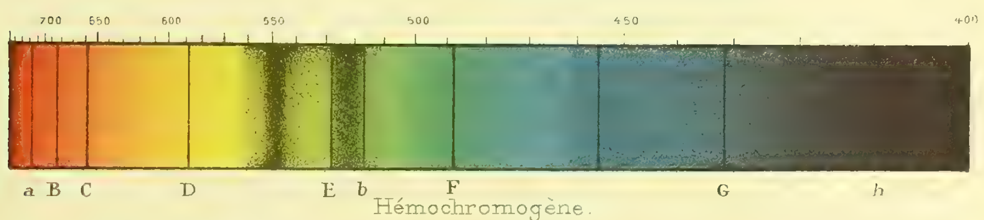
Hémoglobine réduite



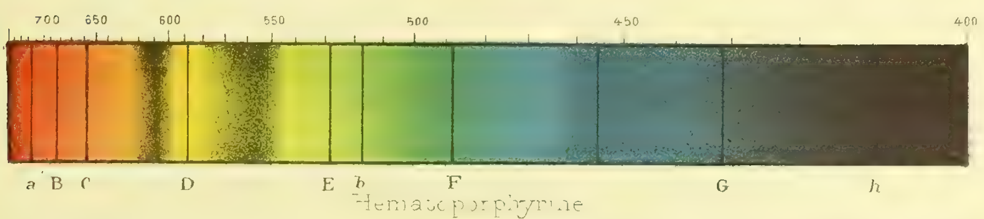
Méthémoglobine



Hématine.



Hémochromogène.



Hématoporphyrine

G. Steinheil, Editeur.

SPECTRE DU SANG

Ce procédé spectroscopique est préférable aux procédés colorimétriques : il n'exige pas de dilution sanguine, ni d'appareil coûteux et compliqué; il est rapide, exact, précis ; c'est un vrai procédé clinique.

Hénocque a fait aussi construire d'autres modèles d'appareil : l'*hématoscope à échelles spectrométriques* et l'*hématospectroscope grand modèle*, instruments de laboratoire qui permettent une précision absolue dans l'appréciation de la largeur et du siège des bandes d'absorption, grâce à la projection, au moyen d'un

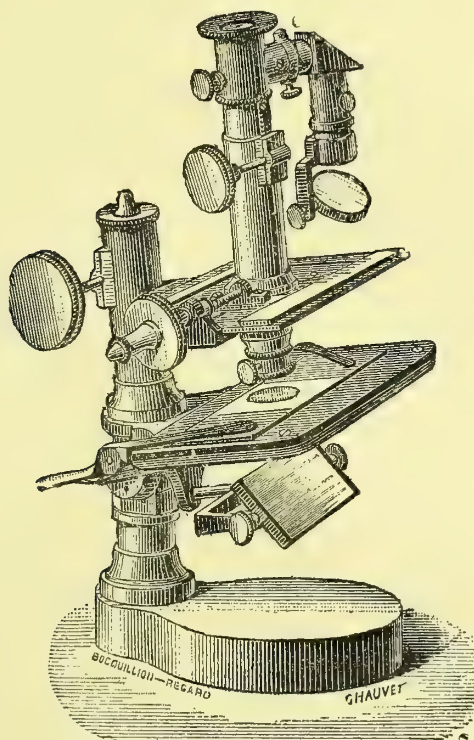


Fig. 57. — Hématospectroscope grand modèle.

prisme à réflexion totale, des divisions d'une échelle photographique qu'on peut superposer au spectre, et qu'on peut ensuite, par une échelle de concordance, transformer en longueurs d'ondes.

L'hématospectroscope grand modèle est constitué par une partie optique, le spectroscope et par une monture à colonne articulée, supportant deux platines et un miroir. Le spectroscope porte une échelle spectrométrique latérale ; il est fixé à la partie supérieure de la platine supérieure, sur laquelle il se déplace latéralement dans les deux sens au moyen d'une vis. Ce déplacement est mesuré sur une échelle placée à la face supérieure de la platine supérieure.

La mise au point est obtenue par un pignon. Un second pignon actionnant

une crémaillère, permet d'élever ou d'abaisser tout l'ensemble du spectroscope et d'introduire, entre les platines, les cuves hématoscopiques. L'ensemble de l'appareil peut s'incliner, de manière à permettre l'observation dans une position horizontale ou verticale.

II. — **Analyseur chromatique.** — L'analyseur chromatique d'Hénocque est un appareil qui permet de mesurer l'oxyhémoglobine du sang examiné à travers les tissus, sans qu'on ait besoin de faire de piqûre. Cet appareil a pour principe les phénomènes d'atténuation des bandes de l'oxyhémoglobine par des verres colorés.

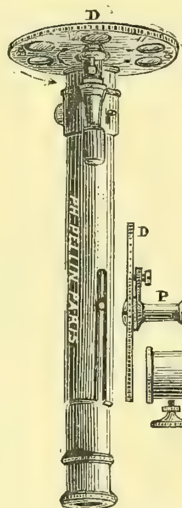


Fig. 58. — Analyseur chromatique.

Avec le spectroscope, on examine par réflexion l'ongle d'un doigt ou la paume de la main, bien éclairés par la lumière du jour, et l'on aperçoit ainsi les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine. On place ensuite devant le diaphragme du spectroscope des verres jaunes de plus en plus épais qui absorbent une partie des rayons lumineux. Ces verres sont gradués de telle sorte que celui qui empêche complètement d'apercevoir les bandes de l'oxyhémoglobine indique la proportion de cette substance dans le sang.

Le maniement est assez facile ; mais les résultats obtenus n'ont pas la précision de ceux que donne le procédé ordinaire. Il est toutefois avantageux, car il évite les piqûres que redoutent certains malades, et ne donne de renseignements que sur la quantité d'oxyhémoglobine et non d'hémoglobine totale.

III. **Spectrophotométrie.** — La méthode spectrophotométrique, basée sur l'étude de la quantité de lumière absorbée dans les diverses plages du spectre par les solutions de matière colorante, permet d'apprécier avec une grande exactitude l'intensité des bandes d'absorption, et, par suite, la quantité d'hémoglobine.

Les procédés spectrophotométriques permettent en outre de calculer les quantités respectives d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite contenues dans un mélange. Il suffit de déterminer la quantité de lumière absorbée par la solution mixte pour deux radiations lumineuses différentes ; cela permet d'écrire deux équations à deux inconnues, suffisantes pour calculer les quantités d'hémoglobine et d'oxyhémoglobine.

Les spectrophotomètres sont nombreux et reposent sur des prin-

cipes d'optique très divers. Les plus connus sont ceux de Vierordt, de Glahn, de Govi, de Trannin, de Gouy, de Branly[1], de d'Arsonval[2], de Hüfner[3] ; ces appareils, très compliqués et d'un maniement très délicat, ne peuvent être utilisés pour les recherches cliniques.

C. — MÉTHODES FERROMÉTRIQUES.

Le fer fait partie intégrante des tissus animaux ; l'hémoglobine renferme environ 0,33 p. 100 de fer. Dans le corps d'un homme du poids de 65 kilos, il entre 3 grammes environ de fer. Chez le nouveau-né à terme, la quantité de fer oscille autour de 0 gr. 45 p. 1,000 grammes de sang[4].

Pour mesurer la quantité de fer contenue dans le sang, comme on ne peut employer de fortes doses de sang, la *méthode de Margueritte*, usitée en métallurgie, ne peut guère être employée ; on doit recourir aux *méthodes de dosage colorimétrique* qui n'exposent qu'à une erreur relative d'environ 2 p. 100 ; la réaction colorée des sulfocyanates d'ammonium par les sels ferriques en milieu acide est extrêmement délicate et décèle des quantités infinitésimales de fer ; plus il y a de fer, plus la coloration rouge est intense.

Méthode de Lapicque[5]. — Le sang à analyser, environ 2 grammes, est placé dans un ballon en verre de 88 à 100 cent. cubes ; il n'est pas nécessaire qu'il soit desséché ni pulvérisé. On y ajoute 2 cent. cubes d'acide sulfurique concentré exempt de fer ; on chauffe doucement sur un bec Bunsen en tenant le ballon incliné pour éviter les projections. La matière organique se dissout dans l'acide sulfurique chaud et forme bientôt un liquide goudronneux ; celui-ci ne tarde pas à foisonner, puis des gouttelettes jaillissent sur toute la surface interne du ballon et, finalement, l'acide sulfurique se met à distiller, redescendant le long des parois en filets brunâtres.

On laisse *refroidir un peu l'acide sulfurique* et on ajoute, toujours en tenant le ballon incliné, quelques gouttes d'acide azotique concentré, il se produit alors un foisonnement prolongé avec dégagement de vapeurs intense. On ajoute

[1] BRANLY. *Dosage de l'hémoglobine dans le sang.* Thèse Paris, 1882.
[2] D'ARSONVAL. *Soc. de biologie*, 18 mai 1889.
[3] HUFNER. *Zeit. f. physiol. Chemie*, Bd, I, S. 317.
[4] NICLOUX et VAN VYVE, *Soc. de biologie*, 24 mai 1902.
[5] LAPICQUE. Thèse Paris, 1895, n° 491.

goutte à goutte l'acide nitrique, tant que la réaction se produit, puis on replace le ballon sur le feu ; la liqueur qui s'était éclaircie après adjonction d'acide nitrique, brunit de nouveau ; on recommence 2 à 3 fois comme la première fois, jusqu'à ce que finalement la petite quantité de liqueur placée au fond du ballon ne présente plus qu'une teinte jaune verdâtre très claire. La combustion est alors terminée ; on peut, s'il y a 1 milligramme de fer ou davantage, apercevoir dans la goutte d'acide sulfurique une poudre cristalline qui contient la majeure partie du fer. On laisse refroidir, puis on ajoute 20 cent. cubes d'eau distillée ; on agite pour bien mélanger et on porte à l'ébullition pendant quelques minutes pour dissoudre le précipité et chasser les dernières traces de vapeurs nitreuses.

On a ainsi, dans le récipient même, une solution peu étendue, limpide et incolore, dans laquelle le produit est contenu à l'état de sulfate ferrique.

Le liquide complètement refroidi est alors versé dans une petite fiole dont le long col porte 2 traits de jauge, l'inférieur à 20 cent. cubes, le supérieur à 25 cent. cubes. Le volume du liquide doit être sensiblement inférieur à 20 centimètres. On rince le ballon avec un peu d'eau distillée, et on verse celle-ci dans la fiole pour compléter le volume exactement à 20 cent. cubes. On verse ensuite 5 cent. cubes de sulfocyanate à 10 p. 100 ; on agite pour bien mélanger. On a alors une liqueur d'un rouge intense, transparente. On remplit à moitié de cette liqueur l'un des godets du colorimètre Dubosc, l'autre contenant l'étalon de verre ; on établit l'égalité de teinte, il ne reste qu'à lire sur l'appareil l'épaisseur correspondante.

Pour préparer l'étalon de verre de sulfate ferrique, on fait dissoudre 1 gramme de fil d'archal dans de l'eau acidulée par l'acide sulfurique (celui-ci en excès), peroxydant par l'acide nitrique, dont on chasse l'excès par une ébullition prolongée, et complétant le volume à 1 litre ; de cette liqueur mère, on prépare au fur et à mesure des besoins, une solution au vingtième. On en remplit la petite fiole jaugée à 2 traits jusqu'au trait inférieur. On ajoute 5 cent. cubes de sulfocyanate et on porte au colorimètre. Le rapport colorimétrique des deux ballons donne le poids de fer.

Il faut faire rapidement la lecture après la réaction du sulfocyanate.

Ferromètre clinique de Reichert. (*Système Ad. Jolles*). — Reichert, sur les conseils de Limbeck, a réussi à simplifier le ferromètre de Jolles et à l'adapter aux besoins de la clinique.

La détermination du fer contenu dans le sang est fort simple et n'exige, avec un peu d'exercice, que dix minutes environ.

L'opération comporte les actes suivants :

1° Mesurage du sang ;

2° Incinération du sang dans un creuset de platine ;

3° Dissolution des cendres dans le bisulfate de potasse ;

4° Nettoyage du creuset avec de l'eau tiède que l'on introduit dans le tube colorimétrique ;

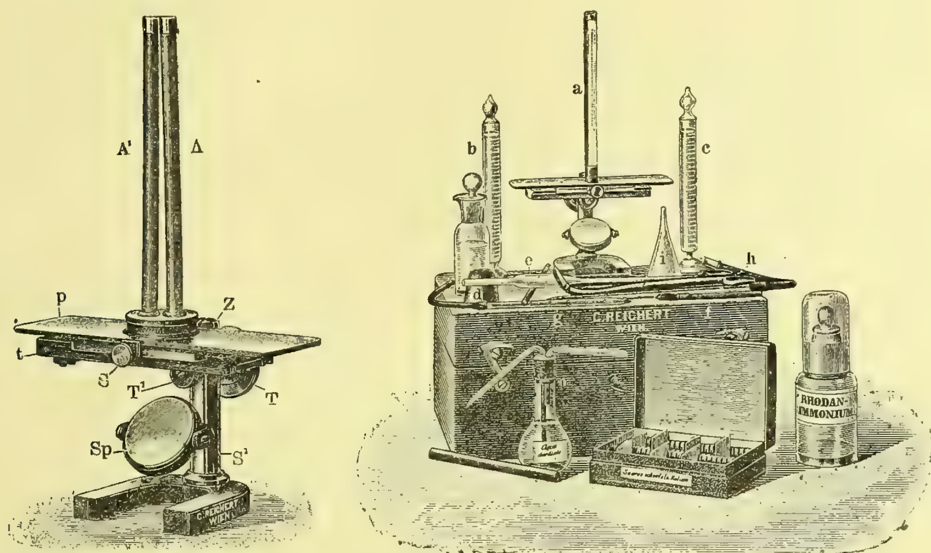


Fig. 59. — Ferromètres de Reichert.

5° Addition d'une quantité déterminée de sulfocyanure d'ammonium et d'acide chlorhydrique ;

6° Observation du biseau de verre ;

7° Lecture du tableau, ajouté à l'instrument, indiquant la quantité de fer contenue dans le sang.

§ III. — Comparaison des résultats obtenus par divers procédés.

Bard [1], Mallet [2] ont recherché la quantité d'hémoglobine du sang par trois procédés différents : hémoglobinomètre de Sahli, basé sur la chromométrie, hématospectroscope d'Hénocque, ferromètre de Jolles. Ils ont vu que, pour le sang normal, les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes. Pour le sang pathologique, les résultats sont discordants, ce qui tiendrait à l'état variable dans lequel se trouve l'hémoglobine. Cette substance existe en effet dans

[1] Bard. *Semaine médicale*, 14 août 1901.

[2] Mallet. *Des variations de qualité de l'hémoglobine*. Thèse Genève, 1901.

le sang, suivant Christian Bohr et suivant Bard, soit à l'état d'hémoglobine jeune, soit à l'état d'hémoglobine adulte. Les deux hémoglobines contiennent la même proportion de fer, mais elles n'ont pas la même valeur colorante : l'hémoglobine adulte est plus colorante que l'autre. La proportion de fer dans le sang est en rapport avec celle de l'hémoglobime totale ; l'intensité de la coloration est en rapport avec la quantité d'hémoglobine adulte, de sorte que le procédé ferrométrique, qui tient compte de toute l'hémoglobine, ne donne pas les mêmes résultats que le procédé chromométrique qui tient compte surtout de l'hémoglobine adulte.

Dans les affections où le sang est en voie de rénovation active, la proportion d'hémoglobine jeune, non colorante, est considérable ; tel est le cas après les hémorragies, dans les anémies légères en voie de guérison, et même dans l'anémie pernicieuse bothriocéphalique après l'expulsion des ténias, de sorte qu'ici le dosage chromométrique donne des chiffres inférieurs à ceux du dosage ferrométrique.

Au contraire, dans les affections où l'hématopoïèse est entravée, comme dans les cachexies, c'est l'hémoglobine adulte qui domine, de sorte que le dosage chromométrique donne des chiffres égaux ou supérieurs à ceux du dosage ferrométrique.

Rosin et Jellinck [1] ont aussi constaté des discordances entre les résultats du dosage chromométrique et du dosage ferrométrique de l'hémoglobine ; ainsi, dans les cardiopathies, le pouvoir tinctorial du sang est généralement élevé, tandis que le chiffre du fer est diminué ; ils attribuent ces discordances à ce que l'hémoglobine n'est pas le seul pigment du sang et que le fer de celui-ci n'appartient pas exclusivement à l'hémoglobine.

L. de Saint-Martin [2] a établi la concordance des méthodes spectrophotométriques et ferrométriques pour la détermination de l'oxyhémoglobine du sang.

Les résultats fournis par le procédé spectroscopique d'Hénocque sont en général intermédiaires aux résultats donnés par les procédés ferrométriques et chromométriques. On conçoit facilement que le résultat fourni doit être différent puisque l'hémato-spectroscopie

[1] Rosin et Jellinck. *Zeit. f. klin. Med.*, XXXIX, 1900.
[2] L. G. de Saint-Martin. *Soc. de biologie*, 16 mars 1901.

n'indique que la quantité d'oxyhémoglobine, tandis que les autres procédés indiquent l'hémoglobine totale, oxygénée et réduite.

Limbeck a cherché aussi à comparer les résultats fournis par divers appareils et a étudié les proportions d'hémoglobine indiquées par chaque méthode quand on examine du sang dilué avec des quantités progressivement croissantes de sérum artificiel. Les résultats sont inscrits dans le tableau suivant :

	GOWERS.	HÉNOCQUE.	V. FLEISCHL-MIESCHER (nouveau modèle).
Sang pur....	107	14	118
9ème sang + 1 °/o sérum artificiel......	87	11	112
8 — + 2 —	83	9,3	103
7 — + 3 —	73	8,5	87
6 — + 4 —	62	7,5	74
5 — + 5 —	58	6,5	58
4 — + 6 —	50	5	49
3 — + 7 —	40	4,5	34
2 — + 8 —	26	3,5	25
1 — + 9 —	10	3,2	15

La quantité d'hémoglobine du sang n'est pas exprimée de la même façon par tous les auteurs.

1° Les uns (Malassez, Hénocque) expriment *en poids la quantité d'hémoglobine contenue dans 100 parties de sang*. Leurs méthodes et leurs appareils donnent directement cette quantité. A l'état normal, la quantité d'hémoglobine est, suivant eux, de 14 p. 100.

2° Les autres (Fleischl, Gowers, Tallqvist) expriment *la quantité d'hémoglobine contenue dans un sang donné par rapport à la quantité que contient le sang normal*. La proportion normale, prise pour unité, étant donnée par le rapport 100 p. 100, la proportion dans chaque cas particulier sera exprimée par un rapport centésimal, tantôt inférieur, tantôt supérieur à l'unité. On dira ainsi que la quantité d'hémoglobine est dans tel cas, de 50 p. 100, 60 p. 100, 110 p. 100, etc.

3° Hayem exprime la quantité d'hémoglobine *par le nombre de globules rouges, supposés contenir une proportion normale d'hémoglobine, nécessaires pour obtenir la même coloration qu'avec le*

sang examiné. Ainsi la proportion d'hémoglobine du sang normal est représentée par le chiffre R = 5 000 000.

Il est facile de *comparer* et de *transformer* les chiffres obtenus par ces différentes méthodes.

Si l'on a la proportion d'hémoglobine donnée par rapport à l'unité (pourcentage d'hémoglobine par rapport à la normale), et qu'on veuille connaître la quantité pondérale d'hémoglobine contenue dans 100 parties de sang (pourcentage d'hémoglobine par rapport à 100 parties de sang), il suffit de se reporter à la formule suivante :

$$\text{Quantité d'hémoglobine dans 100 parties de sang} = \frac{\text{Pourcentage d'hémoglobine par rapport à la normale} \times 14}{100}$$

Par exemple, supposons qu'un examen par l'appareil de Fleischl ait indiqué 40 p. 100 d'hémoglobine :

$$\text{Quantité pondérale d'hémoglobine dans 100 parties de sang} = \frac{40 \times 14}{100} = 5{,}6$$

Il serait facile de faire la transformation inverse qui serait donnée par la formule :

$$\text{Pourcentage d'hémoglobine par rapport à la normale} = \frac{\text{Quantité d'hémoglobine dans 100 parties de sang} \times 100}{14}$$

§ IV. — **Valeur globulaire.**

Il est intéressant de savoir, non seulement la quantité totale d'hémoglobine du sang, mais aussi la quantité d'hémoglobine contenue dans un globule, c'est-à-dire la *valeur globulaire* G.

Ce chiffre est fourni par le rapport des chiffres indiquant la quantité d'hémoglobine O et le nombre des globules rouges N du sang. $G = \frac{O}{N}$.

Pour pouvoir comparer ces deux chiffres, on a l'habitude d'établir le nombre des globules et la quantité d'hémoglobine par rapport aux quantités normales qui sont représentées par 100.

Ainsi à l'état normal :

$$O = 14 \text{ p. } 100 = 1$$
$$N = 5\,000\,000 = 1$$
$$G = \frac{O}{N} = \frac{1}{1} = 1$$

La valeur globulaire normale est prise pour unité.

Dans un état pathologique on peut avoir :

$$
\begin{aligned}
O &= 7 \text{ p. } 100 &&= 0{,}50 \\
N &= 2\,500\,000 &&= 0{,}50 \\
G &= \frac{O}{N} = \frac{0{,}50}{0{,}50} &&= 1
\end{aligned}
$$

ou bien :

$$
\begin{aligned}
O &= 3{,}5 \text{ p. } 100 &&= 0{,}25 \\
N &= 2\,500\,000 &&= 0{,}50 \\
G &= \frac{N}{O} = \frac{0{,}25}{0{,}50} &&= 0{,}5
\end{aligned}
$$

ou encore :

$$
\begin{aligned}
O &= 3{,}5 \text{ p. } 100 &&= 0{,}25 \\
N &= 625\,000 &&= 0{,}125 \\
G &= \frac{O}{N} = \frac{0{,}25}{0{,}125} &&= 2
\end{aligned}
$$

On peut encore, étant donnée la quantité d'hémoglobine en poids, obtenir la valeur globulaire par la formule suivante :

$$G = \frac{\text{Quantité d'hémoglobine en poids} \times 7{,}14,}{\dfrac{\text{nombre des hématies} \times 2}{100\,000}}$$

Dans les états pathologiques, la valeur globulaire peut varier en divers sens. Dans les anémies légères, la quantité d'hémoglobine s'abaisse proportionnellement plus que le nombre des globules rouges et la valeur globulaire est inférieure à l'unité. Elle s'abaisse à 0,75, 0,50 et au-dessous. Cette formule a été considérée comme caractéristique de la chlorose ; en réalité on la trouve dans toutes les anémies légères, quelle qu'en soit la cause ; elle correspond à la présence de beaucoup de globules de petite dimension dans le sang.

Dans les anémies graves, au contraire, le chiffre des globules s'abaisse comparativement plus que celui de l'hémoglobine, et la valeur globulaire est supérieure à l'unité ; elle oscille entre 1 et 2. Cette formule se rencontre dans toutes les anémies pernicieuses progressives liées à une cause quelconque ; elle correspond à une augmentation du diamètre moyen des hématies et à la présence de mégalocytes dans le sang.

§ V. — Quantité d'hémoglobine dans les états physiologiques et pathologiques.

La quantité d'oxyhémoglobine, contenue dans le sang des adultes à l'état physiologique, varie dans des limites restreintes : entre 13 et 14 p. 100 chez l'homme, entre 12 et 13 p. 100 chez la femme.

Chez les habitants des villes, même à l'état de santé, la proportion, bien souvent, ne dépasse pas 12 à 13 p. 100 ; au contraire, chez les campagnards bien portants, chez les individus qui se livrent aux exercices physiques, l'hémoglobine atteint souvent 14 p. 100 et peut même dépasser ce chiffre.

Variations physiologiques. — *Altitude.* — Sur les hauts plateaux du Mexique, à l'Equateur, à 1,890 mètres, la proportion d'oxyhémoglobine semble plus faible, bien que le chiffre des globules rouges soit relativement plus élevé ; elle serait seulement de 11 à 12 p. 100 [1].

L'effet produit par le transport rapide en ballon à de grandes altitudes (4,000 à 5,000 mètres), est inverse. Tous les expérimentateurs ont noté une augmentation plus ou moins considérable de l'oxyhémoglobine (1 à 2 p. 100) [2].

Age. — L'âge a une très grande influence sur la proportion d'hémoglobine contenue dans le sang. Tous les observateurs (Hayem, Schiff, Monti, Bidone et Gardini, [3] Labbé [4]), ont noté que le sang des nouveau-nés contient une plus forte proportion d'oxyhémoglobine que le sang des adultes.

Au moment de la naissance, l'oxyhémoglobine dépasse souvent 15 ou 16 p. 100; puis elle diminue progressivement pendant les premiers jours pour atteindre le taux de 14 p. 100 vers le douzième jour ; à partir de ce moment, le chiffre reste constant en l'état de santé.

Cette forte proportion d'oxyhémoglobine, et sa diminution progressive, sont en rapport avec le nombre des globules rouges et avec

[1] J. Monjarras. *Congrès international de méd. de Rome*, 1893.
[2] Tripet. *Académie des sciences*, 12 janvier 1903.
[3] Bidone et Gardini. *Arch. ital. de biologie*, 1899. XXXII.
[4] Marcel Labbé. Des variations de la quantité d'oxyhémoglobine du sang chez les nourrissons traités par les injections de sérum artificiel. *Revue de médecine*, 10 déc. 1900.

la densité du sang, qui dépassent la normale au moment de la naissance, pour décroître ensuite progressivement.

Plus tard, dans la seconde enfance, la normale est plutôt abaissée (11 à 12 p. 100) ; mais de dix à quinze ans elle se relève, surtout chez les jeunes filles, qui atteignent facilement 13 p. 100 à l'époque de la puberté (Hénocque).

Menstruation. — Chez les femmes, pendant la période menstruelle, il y a souvent, un ou deux jours avant l'apparition des règles, une augmentation de l'oxyhémoglobine de 1 p. 100, suivie d'une diminution de 1 à 2 p. 100, et quelquefois plus, pendant les règles, et d'une nouvelle augmentation de 1 p. 100 après les règles; (Hénocque, Vauthrin[1], Sfameni) ; au contraire, suivant Poggi[2], l'hémoglobine diminuerait quelques jours avant les règles de 10 ou 15 p. 100, puis augmenterait pendant les règles; la diminution serait due à un retard dans l'hématopoïèse.

Chez un individu sain, il est rare de voir le taux de l'hémoglobine du sang rester d'une façon permanente au-dessus du chiffre normal ; le fait s'observe cependant quelquefois au moment de la ménopause ou chez les femmes aménorrhéiques.

Heures du jour. — Les variations diurnes sont peu appréciables. suivant Vierordt, Hénocque, il y aurait une augmentation de 1/4 à 1/2 p. 100 d'hémoglobine après le repas de midi. L'ingestion de boissons abondantes ne modifie pas sensiblement le taux de l'hémoglobine; mais l'abstention de boissons, les sueurs répétées, une purgation augmentent légèrement et d'une façon relative la quantité d'oxyhémoglobine (Leichtenstern, Hénocque), par diminution du sérum et concentration du sang.

Exercice. — Les exercices physiques augmentent l'oxyhémoglobine à condition de ne pas aller jusqu'au surmenage.

Espèces animales. — La quantité d'oxyhémoglobine varie chez les divers animaux. On a noté :

Chez le singe......	10 à 14	p. 100	Chez le cobaye.....	14	p. 100
— chien......	14 à 14,5	—	— pigeon.....	11	—
— porc.......	14,36	—	— grenouille..	8 à 10	—
— bœuf.......	8,5 à 10,42	—	— axolotl.....	6 à 10	—
— lapin... ...	12	—	— protée......	6 à 8	—

[1] Vauthrin. Thèse Paris, 1887.
[2] Poggi. *Policlinica*, 1899.

Variations pathologiques. — Les divers états pathologiques modifient la proportion d'hémoglobine.

Dans les *anémies*, on voit l'oxyhémoglobine descendre à 11 p. 100, 6 p. 100 et même jusqu'à 3 p. 100. Hénocque [1] établit l'échelle suivante :

A partir de	11,5 à 11	p. 100,	il y a début de l'anémie.	
—	10,5 à 9	—	l'anémie est confirmée.	
—	8,5 à 7	—	—	intense.
—	6,5 à 4,5	—	—	grave.
—	4 à 3	—	—	extrême.

Lorsque la proportion reste abaissée à 3 ou 4 p. 100 la vie est en danger.

Les *hémorragies* n'amènent de changements importants que si les pertes de sang sont très abondantes ou répétées ; chez deux femmes ayant eu des hémorragies considérables à la suite de l'accouchement, Hénocque a vu l'hémoglobine s'abaisser à 4,5 °/₀ ; les hémorragies modérées ont une action moindre ; la réparation est en général assez rapide.

Les *maladies infectieuses* abaissent en général le chiffre de l'oxyhémoglobine ; dans la fièvre typhoïde, Hénocque et Baudouin l'ont vu tomber a 7 p. 100 vers le 8ᵉ jour, rester stationnaire pendant la période d'état, et se relever au moment de la convalescence. Il peut y avoir cependant, au début des infections (fièvre typhoïde, septicémies, tuberculose), une augmentation de la quantité d'oxyhémoglobine ; cette augmentation est passagère, dure deux jours environ, et fait ensuite place à une diminution. On l'a constatée aussi bien chez l'homme que dans les expériences chez les animaux.

Les *maladies chroniques*, la tuberculose abaissent le chiffre de l'oxyhémoglobine ; le cancer produit un abaissement considérable.

Chez les *diabétiques*, la quantité de l'hémoglobine n'est pas modifiée d'une façon sensible ; certains diabétiques gras, qui se suralimentent, peuvent avoir une proportion d'oxyhémoglobine supérieure à la normale.

Chez les *obèses* Kisch [2], Œrtel ont trouvé en général une proportion d'hémoglobine supérieure à la normale.

[1] Hénocque et Baudouin. *Acad. des sciences*, 23 avril 1893.
[2] Kisch. *Zeit. f. klin. Med.* Hd. XII, H. 4

Chez les *myxœdémateux,*[1] la quantité d'oxyhémoglobine est abaissée, et cet abaissement persiste longtemps au cours de la convalescence. Il en est de même chez les animaux à qui l'on a extirpé le corps thyroïde; l'hémoglobine atteint son minimum au moment des accès convulsifs; cet abaissement ne correspond pas à une diminution du nombre de globules rouges.

Chez les *cardiaques* atteints de cyanose chronique, dans la cyanose congénitale, la quantité de l'hémoglobine s'élève au-dessus de la normale, mais cette augmentation porte principalement sur l'hémoglobine réduite[2].

Variations thérapeutiques. — Les *agents thérapeutiques* ont une action différente sur la teneur du sang en hémoglobine :

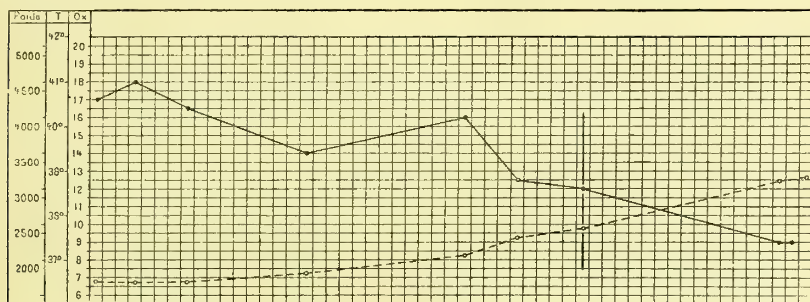


Fig. 60. — Diarrhée, Guérison. Injections de sérum (Le trait plein représente l'hémoglobine ; le trait ponctué le poids ; la barre verticale la cessation des injections de sérum).

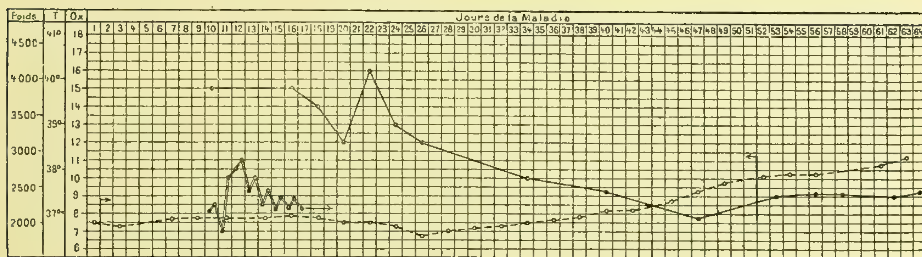


Fig. 61. — Troubles digestifs. Guérison. Injections de sérum.

1° Les uns augmentent la quantité d'oxyhémoglobine. Tels sont : le repos au grand air ou l'exercice modéré, les frictions, l'hydro-

[1] Masoin. *Soc. de biologie*, 2 février et 23 mars 1895.
[2] M. Labbé. *Soc. de biologie*, 24 janvier 1903.

thérapie, l'électrothérapie, les inhalations d'air comprimé ou ozonisé (D. Labbé, Derecq, Lagrange, Porge), les cures hydrominérales en particulier à Salies de Béarn (Hénocque, Lejard), à la Bourboule (Lafon), les cures d'eaux sulfureuses (M. Faure[1], M. Labbé[2]), le fer, la strychnine, etc.

2° Les autres abaissent la quantité d'oxyhémoglobine. Ainsi agissent les antithermiques, l'antipyrine, l'acétanilide, les nitrites, etc. ; chez des épileptiques, l'acétanilide a produit un abaissement de 12 à 8,5 °/₀, de 11 à 8 °/₀ (Hénocque). Ces substances ont une action spécifique sur le sang : outre le cas où leur administration à haute dose produit un véritable empoisonnement avec hémoglobinémie et hémoglobinurie, leur emploi à doses modérées, mais prolongées, détermine un abaissement de la quantité d'oxyhémoglobine. L'iodure de potassium n'abaisse que très lentement et faiblement la quantité d'hémoglobine.

Les injections sous-cutanées de sérum artificiel, surtout lorsqu'elles sont prolongées, chez les nourrissons, au delà d'une vingtaine de jours, amènent aussi une diminution progressive de la quantité d'oxyhémoglobine qui peut tomber à 8 ou 9 p. 100, bien que l'état général de l'enfant s'améliore et que son poids augmente (M. Labbé)[3].

Valeur pronostique. — On a cherché à tirer de l'étude de la quantité d'hémoglobine dans le sang des malades atteints d'une affection chirurgicale, des indications ou des contre-indications opératoires.

Mikulicz pense qu'il est dangereux d'opérer des malades ayant une quantité d'hémoglobine inférieure à 30 p. 100. Da Costa et Kalteyer, Hamilton et Fisch recommandent l'examen avant toute anesthésie générale, déconseillant l'opération lorsque le taux de l'hémoglobine est au-dessous de 50 p. 100 ; ou tout au moins ils préfèrent alors une anesthésie locale. Bloodgood, Cabot conseillent de renoncer à toute anesthésie générale prolongée quand l'hémoglobine est au-dessous de 40 ou 50 p. 100.

[1] Faure. *Médecine moderne*, 19 avril 1899.
[2] M. Labbé. In *Compte rendu du Voyage aux eaux minérales* de 1903 du Pr Landouzy.
[3] M. Labbé. *Revue de médecine*, 10 décembre 1900.

Cependant cette règle n'est pas absolue ; tout malade opéré avec moins de 40 p. 100 d'hémoglobine n'est pas condamné ; Da Costa et Kalteyer eux-mêmes ont vu une heureuse issue dans des cas où l'hémoglobine était à 30 p. 100 et même à 21 p. 100 ; Silhol, dans un cas où l'hémoglobine était au-dessous de 20 p. 100. Herrick a opéré avec succès des hémorroïdaires dont le taux de l'hémoglobine était tombé à 18 p. 100.

En tous cas, il faut, chez les anémiques, se méfier de l'anesthésie générale et, s'il est possible, remonter avant l'opération, par un traitement médical, le taux de l'hémoglobine.

§ VI. — **Analyse qualitative de la matière colorante du sang.**

Les globules rouges contiennent, à l'état normal, une matière colorante, l'hémoglobine qui, par suite de la respiration pulmonaire, s'est chargée d'oxygène et se trouve à l'état d'oxyhémoglobine. Cette substance, au contact des tissus, perd une partie de son oxygène pour se transformer en hémoglobine réduite ; l'action sur le sang des agents réducteurs, tels que le sulfure d'ammonium, permet d'assister à la transformation de l'hémoglobine oxygénée en hémoglobine réduite.

L'hémoglobine peut encore se transformer en méthémoglobine, en hématine : ces dérivés n'existent pas dans le sang normal et ne se produisent que dans certains cas pathologiques.

Technique. — La méthode spectroscopique permet de reconnaître l'état chimique de la matière colorante du sang, l'oxyhémoglobine et ses dérivés ayant chacun leur spectre caractéristique.

L'étude qualitative de l'hémoglobine peut être faite sur le sang pur ou sur le sang dilué.

1° Le sang pur est recueilli dans l'hématoscope ou dans une cuve de verre quelconque ; comme il est généralement nécessaire, pour caractériser la matière colorante, de faire subir au sang des réactions chimiques, il est préférable de se servir, non de cuves, mais de verres de montre dans lesquels on dépose le sang à étudier.

Ces verres de montre ne pouvant être interposés directement entre le spectroscope et la lumière du jour, on a recours au procédé suivant qui permet d'utiliser la lumière réfléchie : Une glace est disposée sur la table où l'on opère, devant la fenêtre, de sorte qu'elle soit inclinée à 20° environ et que la lumière du jour se reflétant sur elle, soit renvoyée vers l'œil de l'observateur ; elle joue le rôle du miroir d'un microscope.

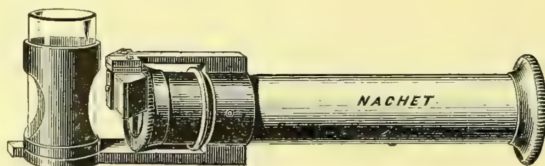


Fig. 62. — Spectroscope avec cuve.

Quelques gouttes de sang sont versées dans une série de verres de montre à fond plat, posés sur la glace, de façon qu'on puisse examiner par transparence avec le spectroscope le sang contenu dans ces verres.

2° Le sang, dilué dans de l'eau distillée, est examiné dans un tube ou dans une cuve prismatique avec le spectroscope ; on fait les réactions chimiques en ajoutant à la solution des agents réducteurs ou des acides, etc.

ÉTUDE DES DÉRIVÉS DE L'HÉMOGLOBINE.

Oxyhémoglobine. — Le spectre de l'oxyhémoglobine est, ainsi que nous l'avons déjà indiqué, caractérisé par deux bandes d'absorption, situées l'une à droite de D, l'autre à gauche de E. Soret a décrit, en outre, dans le violet, une troisième bande que d'Arsonval a également retrouvée.

Hémoglobine réduite. — Le spectre de l'*hémoglobine réduite* est caractérisé par une bande unique, large, un peu diffuse, plus foncée au centre qu'aux bords, située entre les raies D et E, dépassant un peu D vers la gauche, plus ou moins large suivant la proportion de cette substance dans le sang ; le centre de la bande correspond à la division 560 λ du spectre.

L'analyse *qualitative* de l'hémoglobine réduite est très simple. Il est même possible de reconnaître l'association de l'hémoglobine réduite à l'oxyhémoglobine : le sang examiné dans l'hématoscope présente alors les deux bandes de l'oxyhémoglobine séparées, par un espace sombre, au lieu d'être séparées par une plage verte franchement colorée.

L'analyse *quantitative* précise de cette substance n'a guère été faite que par la spectrophotométrie (Hüfner[1]).

Il est parfois intéressant de rechercher la proportion d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite contenue dans le sang. Pour cela, on dose d'abord l'oxyhémoglobine du sang avec l'hématospectroscope. Puis on réoxygène le sang, par agitation à l'air dans un tube de verre, au fond duquel est une parcelle de fluorure de sodium ou d'extrait de sangsue pour empêcher la coagulation; toute l'hémoglobine réduite est ainsi transformée en oxyhémoglobine. On dose alors de nouveau l'oxyhémoglobine; la différence entre les deux dosages donne la proportion d'hémoglobine réduite contenue dans le sang (Hénocque).

Hénocque a cherché ainsi la proportion d'hémoglobine réduite dans le sang des cardiaques atteints de cyanose chronique.

Marcel Labbé a étudié d'une façon systématique la proportion d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine réduite dans le sang obtenu par piqûre du doigt :

A l'état normal, la proportion d'hémoglobine réduite dans le sang du doigt varie de 0,5 à 1 p. 100.

Chez les sujets atteints de cardiopathie compensée, elle est en moyenne de 1 p. 100 ; après un effort, elle s'élève à 1,5 ou 2 p. 100.

Chez les asystoliques avec cyanose et dyspnée, elle est de 2 à 3,5 p. 100, quelquefois même elle atteint 7 ou 8 p. 100.

Dans la dyspnée des artérioscléreux et la dyspnée urémique, même intense, la proportion d'hémoglobine réduite n'est jamais aussi considérable ; elle atteint en moyenne 2 p. 100.

Chez les sujets atteints d'affection congénitale du cœur avec cyanose, elle est toujours élevée (en moyenne 3 à 4 p. 100) ; après un effort, elle augmente considérablement et peut atteindre 10 p. 100.

[1] Hufner. *Arch. f. Physiologie*, 1900, 39-48.

Chez deux addisoniens, Tschirkoff[1] a étudié, par la méthode spectrophotométrique de Glan, la proportion d'hémoglobine oxygénée et réduite du sang : il trouva à une période avancée de la maladie plus d'hémoglobine réduite qu'à l'état normal, et même à certains moments plus d'hémoglobine réduite que d'oxyhémoglobine. Pendant les améliorations, l'oxyhémoglobine augmenta, tandis que l'hémoglobine réduite diminuait. Il trouva aussi de la méthémoglobine dans le sang[2].

Même dans les états asphyxiques très prononcés, l'hémoglobine n'est pas complètement réduite, et le sang contient toujours une certaine proportion d'oxyhémoglobine. Stroganoff, Hénocque, en observant avec le spectroscope le sang des veines jugulaires de lapins asphyxiés lentement, ont constaté que, jusqu'à la dernière contraction cardiaque, il y a encore de l'oxyhémoglobine dans les veines.

Lorsque le sang extrait des vaisseaux d'un animal ne renferme que de l'hémoglobine réduite, la mort est certaine et définitive (Mac Munn, Hénocque). La spectroscopie donne donc un signe de la mort de la plus haute importance, d'une simplicité extrême, et dont les applications seront multipliées. La léthargie pourra être distinguée de la mort par ce procédé. Dans les cas de mort apparente, chez les noyés, les asphyxiés, les gens empoisonnés par des stupéfiants, il faut continuer l'intervention médicatrice (respiration artificielle, tractions rythmées de la langue, etc.), tant qu'on trouve encore des traces d'oxyhémoglobine dans le sang des capillaires ; quand la réduction est totale, la mort est certaine, tout effort peut être cessé.

La réduction de l'hémoglobine au moment de la mort se fait instantanément dans tout l'organisme. Hénocque a montré que si on tue un animal par un coup sur le bulbe, et qu'on examine aussitôt le sang du cœur et des muscles, l'hémoglobine y apparaît complètement réduite. Le mécanisme intime de cette réduction nous échappe ; elle se fait sans doute par l'intermédiaire du système nerveux ; l'expérience suivante paraît le prouver : si on sectionne le

[1] Tschirkoff. *Zeitsch. f. klin. Med.*, t. XIX, suppl. p. 8.

[2] Marcel Labbé. La proportion de l'hémoglobine réduite dans le sang à l'état normal et chez les cardiaques. *Soc. de biologie*, 24 janvier 1903.

sciatique d'un cobaye et qu'on tue ensuite cet animal par choc bulbaire, on trouve, aussitôt après la mort, l'hémoglobine complètement réduite dans tout le corps, sauf dans le membre dont le sciatique a été coupé (Hénocque).

De ce que la réduction complète de l'hémoglobine indique la mort définitive, il n'en faudrait pas conclure pourtant que l'hémoglobine est toujours réduite après la mort. En effet, il est démontré que dans la mort subite par syncope, dans la mort par arrêt des échanges, telle qu'on l'observe chez les foudroyés, chez quelques noyés, après les traumatismes du bulbe, et au cours de l'anesthésie chloroformique, le sang contient encore de l'oxyhémoglobine, même à l'intérieur des veines caves et du cœur droit. Ce sont d'ailleurs là des cas exceptionnels.

Méthémoglobine. — La méthémoglobine a été découverte par Hoppe Seyler. C'est un dérivé oxygéné de l'hémoglobine qui se distingue de l'oxyhémoglobine par une proportion plus faible d'oxygène (Hoppe Seyler) et surtout par sa stabilité ; il est incapable de passer à l'état d'oxyhémoglobine en présence de l'air, ou de céder son oxygène dans le vide.

La méthémoglobine s'obtient en faisant agir sur une solution d'oxyhémoglobine eu d'hémoglobine réduite, en solution neutre ou faiblement alcaline, des substances oxydantes.

Hüfner, Otto, etc., l'ont préparée à l'état cristallin. Elle a une coloration brunâtre ; ses solutions aqueuses sont légèrement acides.

Le spectre de la *méthémoglobine* est caractérisé par trois bandes : deux entre D et E occupent dans le jaune et le jaune vert, la place des bandes de l'oxyhémoglobine ; elles sont seulement un peu plus étroites que celles-ci et ne touchent pas à D ni à E ; la troisième, la plus caractéristique, est située dans le rouge, entre C et D ; son épaisseur varie avec la quantité de méthémoglobine. Suivant Hoppe Seyler, ce spectre n'est pas exclusivement celui de la méthémoglobine ; il a des caractères mixtes qu'il doit à un mélange d'oxyhémoglobine et de méthémoglobine.

Si on traite la méthémoglobine par une solution de potasse, on voit apparaître le spectre de la méthémoglobine en solution alcaline,

distinct du premier : la bande dans le rouge s'efface ; une bande pâle et étroite apparaît avant D ; deux autres plus marquées, analogues à celles de l'oxyhémoglobine, apparaissent entre D et E.

On ne connaît pas de procédé de dosage pratique de la méthémoglobine ; cependant Lambling[1] est arrivé à doser cette substance à l'aide du spectrophotomètre. La présence de la méthémoglobine est très difficile à déceler quand cette substance ne se trouve dans le sang qu'en faible quantité ; Hayem a montré qu'il fallait, pour l'apercevoir, qu'il y eut au moins 5 p. 100 de la matière colorante transformée en méthémoglobine.

La *méthémoglobine* se produit spontanément après un temps variable dans le sang aseptique abandonné à l'air ; on la trouve aussi dans certains liquides hématiques (hydrocèles, kystes, urines hématuriques, etc.).

La transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine se produit dans le sang au cours de certains empoisonnements, de sorte que l'étude spectroscopique du sang pendant la vie ou après la mort fournit un procédé médico-légal pour la recherche des intoxications ; malheureusement, la nécessité de la transformation d'une grande partie de la matière colorante du sang pour obtenir le spectre de la méthémoglobine, la fugacité de la formation de méthémoglobine au cours de certaines intoxications, enlèvent beaucoup de valeur à ce procédé.

Hayem distingue deux variétés de poisons méthémoglobinisants : 1° Ceux qui agissent directement sur l'hémoglobine sans détruire les globules rouges. Ce sont ; le nitrite d'amyle ou les vapeurs nitreuses en inhalation (ouvriers employés à la fabrication de l'acide sulfurique) ; l'acétanilide, la kairine, absorbés par injection sous-cutanée ou par voie stomacale.

2° Les poisons à action complexe, qui détruisent les globules rouges, amènent la dissolution de l'hémoglobine dans le sérum et sa transformation en méthémoglobine. Tels sont : l'acide pyrogallique, l'acide osmique, le nitrite de sodium, l'acétanilide, le permanganate de potasse, l'acide chromique ; les ferricyanures n'agissent que sur

[1] Lambling. *Arch. de physiologie*, 1888, n° 5.

l'hémoglobine dissoute ; les chlorates de potasse et de soude en produisent de méthémoglobine qu'après un contact prolongé ; la nitrobenzine, l'hydrogène arsénié transforment l'hémoglobine à la fois en méthémoglobine et en hématine acide.

Peut-être y a-t-il surtout là une question d'intensité de poisons : puisqu'un même poison, le nitrite de sodium par exemple, à faible dose donne de la méthémoglobine, et à haute dose détruit en outre les globules rouges. Le nitrite d'amyle ne produit pas de dissolution globulaire comme le nitrite de sodium, probablement à cause de sa volatilité qui permet une élimination rapide.

Cependant, cette distinction est très intéressante au point de vue clinique.

Dans la première catégorie d'intoxications, l'hémoglobine globulaire est seule atteinte et sa transformation en méthémoglobine est toujours incomplète. La méthémoglobine formée s'élimine rapidement et le sang reprend ses caractères normaux. Hayem a montré que l'hémoglobine globulaire possède la propriété de réduire la méthémoglobine formée pour reproduire de l'hémoglobine. Par suite, ces intoxications sont curables et ne s'accompagnent pas d'anémie.

Dans la seconde catégorie d'intoxications, il se fait une destruction globulaire, une dissolution de l'hémoglobine dans le plasma et une transformation en méthémoglobine de l'hémoglobine globulaire et extra-globulaire. Il se produit, par suite, de l'anémie et de la méthémoglobinurie.

Ces phénomènes sont toujours précédés, en clinique, par de la cyanose, ce qui s'explique par le fait que les toxiques réduisent d'abord l'oxyhémoglobine avant de la transformer en méthémoglobine. Ce passage par l'hémoglobine réduite avant d'arriver à la méthémoglobine est d'ailleurs assez constant. Kowalewsky l'a noté dans l'action de l'alloxanthine sur le sang ; nous l'avons aussi observé dans l'action des microbes sur le sang.

M. Labbé [1] a étudié les transformations que subit l'hémoglobine du sang sous l'influence des bactéries. En cultivant des microbres

[1] M. Labbé. Action chimique des microbes sur le sang. *Soc. de biologie*, 4 août 1900 et *Archives de médecine expérimentale*, mai 1903.

dans du sang défibriné, il a vu que : 1° les uns transforment rapidement l'oxyhémoglobine en méthémoglobine qui persiste indéfiniment ; tel est le bacille diphtérique ; 2° les autres sont fortement réducteurs et transforment rapidement et complètement l'oxyhémoglobine en hémoglobine réduite ; en présence de l'air, celle-ci se réoxyde et donne de la méthémoglobine ou de l'hématine : tels sont le bacille d'Eberth, le colibacille, le proteus, le staphylocoque, etc. ; d'autres enfin réduisent moins complètement l'oxyhémoglobine et donnent plus rapidement de la méthémoglobine ; ce sont : la bactéridie charbonneuse, le tétragène, le bacillus subtilis, le saccharomyces albicans.

Ces transformations successives de l'hémoglobine par les microbes sont probablement la cause des altérations du sang dans les maladies infectieuses graves (sang sepia, sang poisseux), et entrent peut-être pour une part dans le mécanisme de la mort au cours des septicémies.

L'hydrogène sulfuré est, suivant Kobert, capable de se combiner avec la méthémoglobine, pour former une *sulfométhémoglobine*, qui présente une bande d'absorption dans le rouge, et par l'action du sulfure d'ammonium se transforme en hémochromogène. Ce composé se retrouve dans le sang des sujets tués par les émanations sulfhydriques des fosses d'aisance ou des laboratoires.

L'acide cyanhydrique peut aussi former, suivant Kobert, une *méthémoglobine cyanée* [1].

Hématine. — Le spectre de l'*hématine* est formé de cinq bandes, dont trois principales : une dans le rouge, assez foncée ; deux autres entre D et E, la bande du milieu étant la plus pâle ; les autres bandes sont dans le bleu. Le spectre est souvent assez flou.

On conçoit que ce spectre soit assez difficile à distinguer de celui de la methémoglobine. Aussi a-t-on recours aux réactions suivantes, effectuées à l'aide du sulfure d'ammonium en solution ou de l'acide sulfurique dilué : on fait tomber quelques gouttes de ces réactifs dans la solution de sang, ou une goutte dans le verre de montre au contact de la goutte de sang, de façon à suivre avec le spectroscope

[1] Maldane. On Cyanmethemoglobin. *Journ. of physiology*, XXV, 1900.

la modification progressive qui se produit dans le sang sous l'action du réactif.

La méthémoglobine, traitée par le sulfure d'ammonium, se transforme en hémoglobine réduite. Traitée par l'acide sulfurique, elle donne de l'hématine.

L'hématine traitée par le sulfure d'ammonium se transforme en hémochromogène ; traitée par l'acide sulfurique, elle donne de l'hématoporphyrine.

Ces deux dernières substances sont aussi reconnaissables à leur spectre.

L'*hémochromogène* est facile à reconnaître à l'existence : 1° d'une plage sombre, large, occupant l'espace situé entre D et E, comme la bande de l'hémoglobine réduite, au milieu de laquelle se dessine nettement une bande étroite et foncée, dont le centre correspond à la division 550 ; 2° d'une bande très pâle au niveau de E et *b*.

L'*hématoporphyrine*, en solution acide, possède un spectre généralement assez flou, formé de deux bandes : l'une étroite et peu colorée à gauche de D, l'autre occupant le tiers moyen de la plage entre D et E, séparées l'une de l'autre par un espace jaune presque aussi large que la première bande.

L'hématine se rencontre accidentellement dans les anciens foyers hémorragiques, dans les kystes, dans certaines tumeurs et plus souvent dans l'urine. L'action des microbes cultivant dans le sang peut lui donner naissance.

Hémoglobine oxycarbonée. — L'hémoglobine oxycarbonée (combinaison de l'hémoglobine avec l'oxyde de carbone) possède un spectre formé de deux bandes, très analogue à celui de l'oxyhémoglobine. Toutefois la bande gauche, au lieu de toucher D et de le dépasser même légèrement vers la gauche, en reste séparée par un léger intervalle égale à 5 γ.

Il se distingue encore par sa stabilité, par sa résistance à la putréfaction, et surtout par l'action des réducteurs : Tandis que le sulfure d'ammonium fait passer l'oxyhémoglobine à l'état d'hémoglobine réduite, il laisse intacte l'hémoglobine oxycarbonée.

La carboxyhémoglobine pourrait encore, suivant Hoppe-Seyler,

être caractérisée par la réaction chimique suivante : Si on ajoute à du sang normal deux fois son poids de potasse à 10 p. 100, il deievnt brun verdâtre; tandis que du sang dont l'hémoglobine est oxycarbonée devient rouge.

L'hémoglobine oxycarbonée se produit dans les cas d'intoxication par le gaz d'éclairage, par les réchauds de charbon de bois, ou par certains poêles à fonctionnement défectueux. La stabilité de ce composé le rend absolument impropre à la respiration, de sorte que la mort survient par asphyxie. Du vivant du malade, on peut, en tenant compte de la quantité d'hémoglobine oxycarbonée contenue dans le sang, faire le pronostic de l'intoxication.

Examen médicolégal. — L'étude spectroscopique du sang présente une grande importance au point de vue *médico-légal.*

Les bandes de l'oxyhémoglobine sont absolument caractéristiques, et permettent d'affirmer la présence du sang. En outre, elles s'aperçoivent même si le liquide ne contient qu'une très faible proportion d'hémoglobine, à condition qu'on en examine une couche d'épaisseur suffisante. Hoppe-Seyler a montré qu'on peut encore voir les bandes dans une solution d'hémoglobine au $\frac{1}{100\,000}$. Hénocque a vu qu'une couche de 3 ou 4 globules rouges superposés est suffisante pour produire les bandes d'absorption.

La transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine ou en hémoglobine oxycarbonée peut servir à reconnaître pendant la vie ou après la mort certains empoisonnements.

La réduction complète de l'hémoglobine du sang indique la mort définitive et représente un des signes les plus précoces et les plus précis qu'on puisse utiliser pour le diagnostic de la mort.

§ VII. — Réduction de l'oxyhémoglobine dans les tissus vivants. — Activité de la réduction.

Hoppe Seyler a montré le premier qu'on pouvait apercevoir le spectre de l'oxyhémoglobine en examinant par transparence les tissus vivants, l'oreille de l'homme, celle du lapin, ou la paume de la main.

Après lui, Stroganof, Fumouze, Vierordt montrèrent qu'on pouvait non seulement reconnaître le spectre du sang à la surface cutanée de l'homme ou dans la patte de la grenouille, mais encore observer la réduction de l'oxyhémoglobine dans le sang des animaux asphyxiés ou dans un doigt de la main dont la circulation était interrompue par une ligature. Hénocque a montré l'importance de ce moyen d'étude et en a tiré une méthode biologique pour apprécier l'activité des échanges respiratoires au niveau des tissus.

Technique. — L'examen peut être fait chez l'homme à la surface de la peau et des muqueuses, chez les animaux, à la surface des viscères, des muscles ou des vaisseaux mis à nu, sur le cœur de la grenouille, ou à la plante du pied du cobaye.

Lorsqu'on examine à une lumière diffuse, assez intense, avec le spectroscope incliné à 45°, la paume de la main, l'ongle d'un doigt, l'oreille, la surface d'une muqueuse, etc., on aperçoit facilement la bande gauche, plus ou moins foncée, du spectre de l'oxyhémoglobine ; parfois même on peut reconnaître la bande droite.

L'observation est facilitée si l'on a soin de placer sous le doigt examiné une carte blanche, ce qui permet de comparer de temps en temps le spectre solaire au spectre d'absorption fourni par la surface cutanée examinée par réflexion.

Si l'on vient à placer une ligature élastique à la base d'un des doigts, le pouce par exemple, et qu'on observe l'ongle du doigt, on voit la bande droite de l'oxyhémoglobine disparaître rapidement, la bande gauche pâlir, s'amincir progressivement et au bout de trente secondes laisser apparaître assez brusquement le jaune (phénomène du virage). Elle disparaît enfin au bout d'une minute environ, laissant voir le spectre solaire réfléchi par l'ongle. Dès qu'on enlève la ligature, on voit réapparaître les bandes d'absorption de l'oxyhémoglobine, avec plus d'intensité qu'auparavant même.

La succession de ces phénomènes correspond à la réduction de l'oxyhémoglobine au contact des tissus vivants, dans le sang isolé au niveau du doigt par la ligature élastique. L'oxyhémoglobine est remplacée par de l'hémoglobine réduite dont le spectre d'absorption n'est pas assez intense pour être observé à travers les tissus ; on peut

seulement deviner ce spectre, à la fin de la réaction, grâce à la teinte noirâtre diffuse qui apparaît dans le jaune du spectre.

Hénocque a utilisé cette réduction de l'oxyhémoglobine dans les tissus pour apprécier l'activité des échanges organiques ou plus exactement l'activité des échanges respiratoires entre le sang et les tissus.

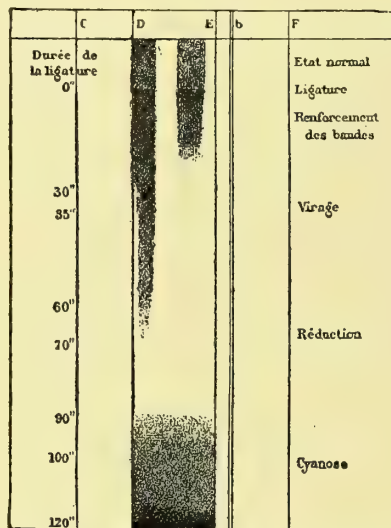


Fig. 63. — Schéma de la réduction de l'oxyhémoglobine observée à travers l'ongle du pouce.

Il note le moment précis où est appliquée la ligature et le moment où la réduction est complète : l'intervalle compris entre ces deux moments, représente la durée de la réduction. Celle-ci dépend de deux conditions principales : la quantité d'oxyhémoglobine à réduire, l'énergie des échanges dans les tissus. A l'état normal, chez l'homme vigoureux dont le sang contient 14 p. 100 d'oxyhémoglobine, la durée de la réduction est de 70 secondes. La quantité d'oxyhémoglobine réduite en une seconde est $\frac{14}{70} = 0,2$. Cette quantité est prise comme unité d'activité de réduction et une formule très simple permet de calculer l'activité correspondante à des durées de réduction et à des quantités d'hémoglobine déterminées.

L'activité de réduction $= \frac{\text{quantité d'hémoglobine}}{\text{durée de réduction}} \times 5$. Un tableau, facile à consulter, permet d'obtenir dans chaque cas l'activité de réduction, quand on a déterminé les deux termes dont elle dépend.

Pour contrôler les résultats obtenus, on peut faire l'examen de l'activité de réduction, successivement dans les deux pouces ; mais il faut se souvenir que normalement la réduction se fait plus vite dans le second pouce ; il y a en général une différence de 5 secondes ; cette différence disparaît si l'examen est pratiqué simultanément dans les deux pouces ou bien si l'on attend dix minutes entre les deux opérations ; elle tient à des influences vasomotrices réflexes.

Les expériences de Hénocque[1] sur les effets de l'apnée ont montré que l'activité de réduction de l'hémoglobine au niveau du pouce représente réellement l'activité des échanges respiratoires entre le sang et les tissus dans l'ensemble de l'organisme. La durée de la réduction de l'hémoglobine dans le pouce est la même si l'on arrête le renouvellement de l'oxygène dans le sang au moyen de la ligature du pouce, ou bien si l'on empêche, par l'arrêt de la respiration, la réoxygénation de l'hémoglobine dans le poumon. Par exemple, la durée de la réduction mesurée par la ligature du pouce étant de 60 secondes, si l'on produit un arrêt de la respiration pendant 20 secondes avant de faire la ligature, on trouve ensuite que la durée de la réduction n'est que de 40 secondes après la ligature. La réduction totale s'est produite pendant les 20 secondes d'apnée et les 40 secondes de ligature, c'est-à-dire toujours en 60 secondes. L'apnée et la ligature du pouce agissent donc de la même façon sur le sang du pouce.

Ce procédé donne des résultats fort intéressants et très faciles à obtenir.

Variations physiologiques de l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine. — VARIATIONS DIURNES. — L'activité subit, à l'état physiologique, des variations diurnes ; elle suit une marche cyclique en rapport avec celle de la température ; plus faible le matin, elle atteint son maximum au moment du repas de midi et dans les heures suivantes, diminue vers 6 heures, atteint son minimum la nuit (Hénocque, Porge[2]).

TEMPÉRATURE. — Les agents physiques modifient l'activité de la

[1] HÉNOCQUE. *Congrès international de Paris*, 1900, sect. de Pathologie générale.
[2] PORGE. *De l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine dans les tissus*, Thèse Paris, 1893.

réduction par action locale et par action générale. L'action du *froid* et du *chaud* se fait sentir à la suite des bains, des douches, etc. L'expérience suivante d'Hénocque montre bien l'action du froid ; si on place le pouce d'une des mains dans la glace pilée durant 30 secondes, et qu'on l'y maintienne pour apprécier l'activité de réduction, on voit que celle-ci est inférieure de la moitié ou des deux tiers à ce qu'elle était avant la réfrigération. Si on laisse le pouce se réchauffer et qu'on examine de suite l'activité de réduction, on voit qu'elle est trois ou quatre fois plus grande que dans le pouce observé dans la glace. Mais la réaction n'est pas seulement locale ; si on examine le pouce de l'autre main qui n'a pas été refroidi, on y trouve aussi l'activité de réduction augmentée, quoique à un moindre degré.

La chaleur produit une action inverse de celle du froid ; elle augmente l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine : si le pouce d'abord maintenu dans l'eau à 10° pendant une minute, est ensuite plongé dans l'eau à 53°, l'activité de réduction augmente d'un tiers environ.

Altitude. — Le transport à 300 mètres d'altitude, au sommet de la tour Eiffel, par l'ascenseur et par conséquent sans effort, élève d'une façon très notable l'activité de réduction, en même temps que la tension artérielle.

Le transport à une *grande altitude*, en ballon, augmente d'une façon plus considérable l'activité de réduction, en même temps que la pression artérielle baisse. Ce fait a été d'abord noté par Vallot, puis par Reymond [1]. Dans l'ascension du 20 juillet 1902, Tripet et Reymond [2] constatèrent que leurs activités de réduction, qui étaient au moment du départ, respectivement de 1,03 et 1,18, avaient à 4,000 mètres d'altitude atteint 2,03 et 2,30. Après l'atterrissement, elles avaient diminué et n'étaient plus que de 1,15 et 1,25.

Il n'en est pas de même pour le séjour dans les grandes altitudes. Hénocque [3] a étudié sur lui-même les modifications de la durée de réduction de l'oxyhémoglobine pendant six semaines de séjour à

[1] Hénocque. Étude de l'activité de réduction dans les ascensions en ballon. *Soc. de biologie*, 23 nov. 1903.
[2] Tripet. *Académie des Sciences*, 12 janv. 1903.
[3] Hénocque. Influence de l'altitude sur la durée de la réduction de l'oxyhémoglobine chez l'homme. *Académie des Sciences*, 29 juin 1903.

des altitudes variant de 1000 à 2500 mètres. Après une diminution passagère de la durée de réduction au moment de l'arrivée à Chamonix, la durée est devenue ensuite plus longue : de 50 secondes qu'elle était à Paris, elle est arrivée à 60-90 secondes, même 115 secondes. Ce phénomène a persisté jusqu'au retour à Paris où la durée est redescendue à 50 secondes, comme auparavant.

Des observations faites sur une vingtaine d'individus demeurant à des altitudes de 1400-2500 m. ont donné des résultats concordants : chez tous la durée de la réduction était prolongée. Ainsi le séjour dans la montagne, à une grande altitude, a pour action de diminuer l'activité des échanges respiratoires.

Hydrothérapie. — Les *bains* d'eau douce à 34° durant 20 à 30 minutes, les *douches* chaudes, et surtout les douches froides, amènent ordinairement une augmentation de l'activité. Pour les bains médicamenteux, les bains sulfureux, les bains salins, les bains thermaux, arsenicaux, alcalins, etc., les conditions sont plus complexes ; il résulte des observations de Hénocque et de ses élèves, que les résultats varient avec la température, la composition chimique, la concentration de l'eau minérale ; les mêmes eaux utilisées sous forme de bains ou en injections donnent des résultats très différents.

Marcel Labbé [1] a constaté que le *humage* de vapeurs sulfureuses à Luchon augmente d'une façon notable l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine : celle-ci a passé de 0,65-0,87 avant le humage à 1,08-1,18 après le humage.

Exercices physiques. — *L'exercice* modéré augmente l'activité de réduction ; l'exercice exagéré allant jusqu'au surmenage la diminue au contraire. Ainsi de simples efforts, tels qu'une série de 40 pressions avec la main sur un dynamomètre augmentent l'activité qui, égale à l'unité avant l'expérience, monte à 1,10 et 1,20. L'ascension de la tour Eiffel [2] à pied par trois personnes a produit une augmentation de l'activité chez les deux premières et une diminution chez la troisième qui, seule était après l'ascension fatiguée et essoufflée.

[1] Marcel Labbé. Le humage des vapeurs sulfureuses et l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine, cité par le Pr Landouzy, in *Compte rendu du voyage aux Eaux minérales de 1903*.

[2] Hénocque. Influence de l'ascension à 300 mètres sur l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine, *Arch. de physiologie normale et pathologique*, 5e série, t. I, p. 710 ; — Hénocque, *Traité de pathologie générale*, t. IV, art. Spectroscopie du sang.

L'escrime, la marche à pied, le cyclisme, etc., produisent aussi une augmentation de l'activité si l'exercice est modéré, une diminution si la fatigue est trop grande ; il y a donc dans l'étude de l'activité de réduction un moyen de doser scientifiquement l'exercice dans chaque cas particulier.

Variations pathologiques. — Dans certains *états pathologiques*, l'activité de la réduction est diminuée ; il en est ainsi dans : la scrofule, l'obésité, les affections gastro-intestinales cachectisantes.

Dans l'hystérie, dans le sommeil hypnotique, l'activité de réduction est diminée.

Chez les hystériques, l'activité de la réduction est diminuée dans le membre du côté anesthésique. Il en est de même du côté paralysé chez les hémiplégiques (Féré) [1].

Chez les sujets atteints d'affections nerveuses chroniques, comme le tabes, l'activité est fortement diminuée ; on l'a vue tomber à 0,30 chez un ataxique. Il en est de même après une hémorragie cérébrale ou une commotion cérébrale.

Chez les cancéreux, l'activité varie de 0,20 à 0,75.

Au cours de la fièvre typhoïde, Hénocque et Baudouin ont vu l'activité de réduction s'abaisser à 0,20 pendant la période d'état pour remonter à 0,50 dans la convalescence et à 0,70 ou 0,80 au moment de la guérison. La courbe de l'activité de réduction est inversement proportionnelle à celle de la température.

Dans certains états inflammatoires aigus, comme les congestions pulmonaires, les angines, l'activité de réduction est au contraire augmentée.

Chez les diabétiques non cachectiques, l'activité de la réduction est augmentée proportionnellement à la glycosurie.

Dans la tuberculose pulmonaire, elle est augmentée dès la période d'invasion et diversement influencée par les phases d'amélioration et d'aggravation. Il serait intéressant d'étudier systématiquement l'activité de réduction dans les diverses formes et aux différentes périodes de la tuberculose pulmonaire ; les résultats obtenus par la

[1] Ch. Féré. *Soc. de biologie*, 16 févr. 1889.

méthode de Hénocque pourraient peut-être être rapprochés de ceux obtenus par l'étude des échanges respiratoires (méthode de Robin et Binet).

Variations thérapeutiques. — Parmi les *médicaments*, les uns comme le fer, la strychnine, l'ozone, la caféine, etc., augmentent l'activité de réduction.

Les autres, comme les antithermiques[1], l'antipyrine, l'exalgine, l'acétanilide, le chloroforme[2], les nitrites, diminuent les échanges.

L'arsenic, les iodures ont une action régulatrice, et il en est de même des courants de haute fréquence (D'Arsonval et Tripet).

Chez les anémiques, sous l'influence du traitement, le retour à la normale de l'activité de réduction se fait plus lentement que la réparation du taux physiologique de l'hémoglobine.

[1] HÉNOCQUE. *Congrès de méd. int. de Bordeaux*, 10 août 1895.
[2] HÉNOCQUE et BAZY. *Congrès de Chirurgie*, 4 avril 1891.

CHAPITRE VII

HÉMOLYSE

---

§ Ier. — Application des lois de l'osmose aux hématies.

Nous avons vu, dans le chapitre de l'anatomie du globule rouge, que la plupart des histologistes n'admettent plus aujourd'hui, la présence d'une membrane d'enveloppe périphérique autour du globule rouge. On se représente celui-ci comme constitué par un stroma albuminoïde protoplasmique à mailles fines, dans le réseau duquel est contenu l'hémoglobine; et l'on estime, avec Hamburger, que l'absence de diffusion de l'hémoglobine dans le plasma tient aux qualités mêmes du stroma protoplasmique et aux conditions de concentration moléculaire dans lesquelles se trouvent placés, d'une part le milieu extérieur au globule rouge, le plasma, d'autre part le contenu du globule lui-même.

Le stroma protoplasmique se comporte comme une membrane semi-perméable et, en vertu des lois de l'osmose, il ne se produit pas d'échanges entre le plasma et l'hémoglobine qui sont au même degré de concentration moléculaire, autrement dit isotoniques.

Par contre, si l'on substitue au plasma isotonique un autre liquide de concentration différente, il se produit entre le globule rouge et le milieu dans lequel il est plongé, une série d'échanges, ayant pour but de rétablir l'équilibre osmotique.

Si le milieu extérieur est hypertonique, c'est-à-dire a une concentration moléculaire plus élevée que les globules, ceux-ci vont perdre une partie de leur eau, diminuer de volume, se ratatiner, se déformer en boule épineuse (Hamburger).

S'il est au contraire hypotonique, les globules vont absorber de

l'eau, se gonfler progressivement [1] et, si l'action se poursuit, le stroma va laisser diffuser l'hémoglobine dans le milieu ambiant.

Le défaut d'isotonie du liquide ambiant n'est pas la seule cause qui puisse déterminer les altérations globulaires et l'issue de l'hémoglobine hors du stroma. On peut encore observer ces altérations si le liquide bien qu'isotonique, contient certaines substances douées d'un pouvoir destructeur vis-à-vis du globule rouge.

Les altérations globulaires peuvent donc s'observer dans deux conditions : 1° des conditions physiques tenant au degré de concentration moléculaire du milieu où plonge le globule.

2° Des conditions chimiques ou biologiques tenant à la toxicité ou à la nocivité spéciale du milieu pour les globules rouges [2].

L'étude des altérations globulaires peut, en pratique, être appliquée à deux fins :

1° Ou bien, en possession de globules rouges normaux, étudier l'action sur ces globules de divers liquides artificiels, physiologiques ou pathologiques, et de certains poisons chimiques ou biologiques : nous exposerons d'une façon succincte le mode d'action des *agents hémolytiques*, dont l'étude est intéressante pour comprendre la production de certaines anémies et des hémoglobinuries.

2° Ou bien chercher la façon dont se comportent des globules rouges pathologiques en présence de solutions salines isotoniques au sérum sanguin, ou voisines de l'isotonie, et par conséquent sans action sur des globules rouges normaux ; rechercher, autrement dit, la *résistance globulaire*.

§ II. — **Etude des divers agents hémolytiques.**

On peut, selon leur mode d'action présumé, considérer plusieurs groupes d'agents hémolytiques.

[1] Malassez a montré que dans ces circonstances les globules rouges présentent des *diminutions de diamètre* qui correspondent en réalité à des augmentations de volume par absorption du liquide de dilution. Les hématies tendent, en effet, à prendre la forme sphérique, qui est celle du plus grand volume sous la *moindre surface* (surface qui est la dimension que nous mesurons).

[2] Nous verrons dans la suite qu'il n'y a pas, entre le mode d'action de ces deux groupes d'agents hémolytiques, de démarcation aussi tranchée, et que même dans le cas où l'hémolyse se produit, bien que les solutions soient isotoniques, on a tendance à expliquer le phénomène par un processus d'ordre physique.

A. — EAU DISTILLÉE.

On sait depuis longtemps que des globules rouges soumis à l'action de l'eau distillée sont profondément altérés, que l'hémoglobine se sépare du stroma globulaire, qu'il y a hémolyse.

Le mécanisme de l'hémolyse par l'eau distillée a été mis en lumière par les recherches d'Hamburger[1] qui, appliquant aux globules rouges, les faits observés par H. de Vriès sur le mode d'action des solutions salines de diverses concentrations sur les cellules végétales, a pu démontrer que le phénomène était, non pas dû à une action toxique hypothétique, mais d'ordre *purement physique.*

Si l'on fait tomber des globules rouges dans de l'eau distillée, ils sont rapidement hémolysés. La traînée rouge et nuageuse que fait le sang en tombant dans l'eau devient rapidement transparente, et tout le liquide prend une couleur rosée, plus ou moins vive suivant la quantité de sang utilisée. Dans le dépôt, examiné au microscope après centrifugation, on ne voit pas d'abord de globules rouges; un examen attentif montre cependant le stroma des globules débarrassés de leur hémoglobine sous l'aspect de corpuscules ronds, transparents, incolores, limités par une mince ligne noire.

L'action nocive de l'eau distillée cesse si on additionne le liquide d'un sel qui le ramène au même degré de concentration moléculaire[2] que le sérum de l'animal fournisseur du sang. La nature du sel importe peu, et l'on peut se servir d'un sel alcalin ou alcalino-terreux quelconque, pourvu que la solution de ce sel soit isotonique au sérum sanguin ; une solution de chlorure de sodium à 9,1 p. 1000 par exemple remplit cet office.

Si dans cette nouvelle solution isotonique on laisse tomber des globules rouges, la traînée nuageuse due aux globules gagne le fond du récipient et conserve son aspect sans devenir transpa-

[1] Hamburger. La résistance des globules rouges. *Rapport au Congrès de Paris, 1900*, section d'anatomie pathologique.

[2] On admet en pratique que deux solutions qui ont le même point de congélation contiennent le même nombre de molécules et sont isotoniques. Le sérum sanguin de l'homme a pour point de congélation 0°,55 environ; toute solution saline ayant un point de congélation voisin sera isotonique; la solution de chlorure de sodium à 9,1 p. 1000, dont le Δ est à 0,55, est un exemple de solution isotonique.

rente ; l'agitation du tube rend le liquide rose opaque et l'on voit, à contre-jour, des ondes d'aspect soyeux dues aux globules roulant les uns sur les autres. L'examen au microscope montre que les globules ont parfaitement conservé leur forme et leur aspect normal.

Le mode d'action de l'eau distillée sur le globule rouge n'est pas complètement élucidé ; on avait tout d'abord supposé que l'eau, pénétrant dans le globule, le distendait, puis, qu'à un certain moment, la limite de l'élasticité du stroma se trouvant dépassée, celui-ci se rompait et que l'hémoglobine était évacuée complètement dans le milieu extérieur.

Les recherches de Nolf[1] montrent que cette hypothèse est inadmissible et qu'en réalité les phénomènes sont plus complexes : l'hémoglobine ne constitue pas à elle seule tout le milieu intérieur du globule rouge ; on trouve à côté d'elle différents sels ; or on peut voir, dans certaines conditions, l'hémoglobine sortir seule du globule, sans les sels, ou inversement ceux-ci sans l'hémoglobine[2] (Stewart[3], Rollet, Calugaréanu[4] et V. Henri). Ce fait est contraire, comme l'a montré Nolf, à la théorie de l'éclatement ; car, dans ce cas, il y aurait évacuation complète du contenu du globule après rupture de la membrane. Il faut admettre plutôt que, sous l'influence de l'eau distillée, il se fait une sorte d'*hydratation* de la paroi qui la rend perméable à l'hémoglobine sans qu'il y ait rupture du stroma.

B. — URÉE ET CHLORURE D'AMMONIUM.

Il existe des substances hémolysantes qui, quel que soit le degré de concentration moléculaire de leurs solutions, agissent à la manière de l'eau distillée, mais qui n'ont pas d'action nocive particulière sur le globule rouge, puisqu'elles ne produisent

[1] NOLF. Globulolyse et pression osmotique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 492 et p. 636. La pression osmotique en physiologie, *Revue générale des Sciences* 1901, p. 469.

[2] Grâce à l'observation suivante, on peut, d'après Calugaréanu et Henri, se rendre compte du phénomène : lorsque l'hémoglobine seule diffuse dans le plasma, la conductibilité électrique du sang n'augmente pas, tandis qu'elle est plus grande si les sels ont passé hors du globule.

[3] STEWART. *Journal of physiologique*, p. 211, 1899.

[4] CALUGARÉANU et HENRI. *Acad. des Sciences*, 24 février 1902.

plus l'hémolyse dans les solutions ramenées à l'isotonie au moyen du chlorure de sodium.

L'*urée* et le *chlorure d'ammonium* sont les prototypes de ces substances. La solution d'urée, à 10 et 15 gr. p. 100, injectée dans les veines, détermine une destruction globulaire intense et une hémoglobinurie; mais l'hémoglobine ne diffuse plus si on a eu soin d'ajouter à la solution 9,5 p. 1000 de chlorure de sodium, autrement dit si on la ramène à l'isotonie (Gryns[1], Nolf, Hédon[2]).

Le chlorure d'ammonium agit comme l'urée, mais son action est encore plus nocive. La glycérine, l'éther, l'alcool agiraient par un processus analogue.

On admet que tandis que l'eau distillée ne détermine que la séparation du stroma et de l'hémoglobine, l'urée et le chlorure d'ammonium agissent en produisant la dissolution totale du globule rouge.

Cette dissolution a été considérée comme le résultat d'une action chimique. Il n'en serait pas ainsi d'après Nolf, car il ne se produit aucun corps nouveau, comme on devrait l'observer après une réaction chimique; le mécanisme de l'hémolyse se ramènerait encore dans ces cas à un phénomène physique, l'urée et le chlorure d'ammonium déterminant d'abord une hydratation du stroma, qui permet la diffusion de l'hémoglobine, et si l'action est poussée plus loin, la dissolution même de ce stroma, comme dans le fait banal de la dissolution du sucre ou du sel dans l'eau.

C. — POISONS HÉMOLYTIQUES PROPREMENT DITS.

Sous ce titre nous groupons toutes les substances qui déterminent l'hémolyse même en solutions rendues isotoniques au moyen du chlorure de sodium.

Glycosides. — Les substances appartenant au groupe des *glycosides*, telles que la solanine, la saponine, la digitaline, la cyclamine, la githagine (sapotoxine contenue dans l'agrostemna githago) ont

[1] Gryns. *Pflüger's Archiv.*, 1896, Bd LXIII.
[2] Hédon. *Soc. de Biologie*, 1900, p. 351.

un pouvoir hémolytique extrêmement intense et rapide (la saponine agit en solution à 1 p. 125 000) ; ce pouvoir persiste, même si ces corps se trouvent dissous dans la solution isotonique de chlorure de sodium.

Le pouvoir globulicide de la solanine est d'ailleurs beaucoup plus accentué, comme l'a montré Hédon[1], si les globules sont plongés dans une solution saline artificielle que s'ils sont dans du sérum sanguin.

Les recherches de Kraus, de Clairmont, de Hideyo Noguchi, ont montré, d'une façon plus générale, que le sérum sanguin normal de n'importe quelle variété d'animal exerce une action protectrice, à l'égard non seulement de la solanine, mais encore de substances analogues telles que l'agaricine et la saponine ; la propriété protectrice persiste, même après chauffage à 100°. Ainsi 1 milligr. d'agaricine est capable de dissoudre complètement 1 cent. cube de globules rouges humains en suspension dans du sérum artificiel ; si on ajoute à ce sérum artificiel quelques gouttes de sérum normal de cobaye ou d'un autre animal, l'hémolyse ne se produit plus. Le lait exerce une action protectrice analogue, mais moins forte que celle du sérum sanguin.

Ranson a vu que la cholestérine protégeait aussi les hématies contre la propriété hémolytique de la saponine. Hideyo Noguchi a vérifié cette action protectrice de la cholestérine, non seulement à l'égard de la saponine, mais aussi contre l'agaricine. Il pense que l'action du sérum sanguin et du lait est due à la présence de la petite quantité de cholestérine qu'ils contiennent.

Pour Hédon, l'action protectrice du sérum ne serait point d'ordre biologique, mais de nature purement chimique, elle tiendrait aux fonctions acides de celui-ci. L'acidité ou l'alcalinité de la solution jouerait en effet un grand rôle dans la manifestation du pouvoir hémolytique des substances telles que la solanine ; ainsi des globules rouges de bœuf, imprégnés de substances alcalines, deviennent plus aptes à subir l'action de la solanine et sont pour ainsi dire sensibilisés ; imprégnés au contraire de substances acides, ils devien-

[1] HÉDON. *Soc. de Biologie*, 1900, p. 771.

nent plus résistants, comme si, sous cette dernière influence, leur stroma cessait d'être perméable à la solanine.

De l'action des glycosides on peut rapprocher[1] celle d'un certain nombre de *champignons*, parmi lesquels : l'amanita phalloïdes, qui contient une toxalbumine la phalline, étudiée par Kobert, l'helvella esculenta (morille), dont Boström et Ponfick ont étudié expérimentalement l'action toxique sur le sang ;

Poisons d'origine animale. — Les poisons de la salamandre d'eau, les venins de serpent, tels que celui du naja tripudians, ont une action hémolytique.

Toxines microbiennes. — Les produits de sécrétion bactérienne, par exemple les cultures filtrées des bacilles typhique, pyocyanique, cholérique, du staphylocoque (Ehrlich, Madsen), sont hémolysants.

Substances chimiques. — L'hydrogène arsénié, l'acide sulfurique, l'acide chromique, le chlorate de potasse, l'acide pyrogallique, l'hydrazine et ses dérivés (phénylhydrazine, acétylphénylhydrazine ou pyrodine), le nitrobenzol, le mirbanol, la phénylhydroxylamine, l'aniline et ses dérivés, l'acétanilide et la phénacétine, enfin le sulfure de carbone, la quinine, le chlorhydrate de pilocarpine ont un pouvoir hémolytique.

Bile. — On peut encore rapprocher de l'action de ces diverses substances celle de la *bile*, dont l'action dissolvante vis-à-vis des globules rouges était connue depuis longtemps ; cette action, très énergique, paraît due aux sels biliaires, au glycocholate de soude qui agit en solution isotonique à 1/50e, et surtout au taurocholate de soude qui a des propriétés beaucoup plus énergiques et manifeste son action hémolytique même en solution à 1 p. 600.

Rappelons, par contre, qu'il y a dans la bile une substance antagoniste, la cholestérine qui, comme le sérum sanguin, protège les globules rouges contre l'action de certains poisons hémolytiques. La nocivité de la bile vis-à-vis des globules rouges est curieuse à rapprocher d'un fait que nous signalerons à la fin de ce chapitre et que nous chercherons alors à expliquer : l'augmentation de la résistance aux agents hémolytiques que présentent les globules rouges des malades atteints d'ictère.

[1] Lazarus. Art. Hémoglobinhémie, in *Specielle Pathologie und Therapie von Nothnagel.*

D. — SÉRUMS HÉMOLYTIQUES

Le sérum d'un animal est toujours hémolytique à un degré plus ou moins marqué pour les hématies d'une espèce étrangère ; mais certains sérums jouissent d'une action destructive toute spéciale ; ainsi le sérum d'anguille, comme l'ont montré les recherches de Mosso[1], de Camus et Gley[2], a un pouvoir hémolytique même en dilution à 1 p. 10,000 et 1 p. 20,000. A des degrés moindres, comme nous le verrons plus tard, au chapitre des cytotoxines, le sérum du lapin agit sur les hématies de cobaye.

Les propriétés hémolytiques du sérum vis-à-vis d'une variété d'hématies sont accrues singulièrement, comme l'a montré Bordet[3], si l'on a renforcé le pouvoir hémolytique naturel du sérum par des injections préalables répétées de ces globules rouges ; ainsi l'inoculation au cobaye de sang défibriné de lapin détermine chez le cobaye l'apparition du pouvoir hémolytique vis-à-vis des hématies de lapin et seulement vis-à-vis des hématies de cet animal.

Dans certains cas, la propriété hémolytique du sérum humain se manifeste vis-à-vis des globules rouges provenant d'un autre individu. Déjà Maragliano[4] avait signalé le fait que le sérum de quelques malades était capable d'altérer *in vitro* les globules d'un individu sain, en donnant au sérum une teinte verdâtre, sans que l'on constatât d'hémolyse proprement dite. Ascoli a signalé l'hémolyse produite par un sérum de typhique.

Pagniez[5] a fait dans sa thèse une étude des propriétés hémolytiques du sérum et a cherché à en tirer quelques indications pratiques.

Nous allons rappeler sa technique et ses conclusions.

Technique. — Pour étudier l'action hémolytique d'une substance, on peut se servir de globules rouges d'homme ou d'animal. On se servira de préférence des

[1] Mosso. *Journal de physiologie et de pathologie générales*, 1889, p. 229.

[2] Camus et Gley. Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille, *Arch. de pharmacodynamie*, t. V, fasc. 3 et 4, 1898.

[3] Bordet. Les sérums hémolytiques, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1900, p. 257.

[4] Maragliano. *Congrès de médecine int.*, Milan, 1892, t. V, 41.

[5] Pagniez. *Action exercée sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques*, Th. de Paris, 1902.

hématies du lapin, qui sont beaucoup plus sensibles que les hématies de l'homme aux influences hémolysantes. L'emploi de ces globules a encore un avantage : les animaux sains relativement jeunes ont une résistance globulaire que l'on peut considérer comme invariable. Chez l'homme sain, cette invariabilité existe aussi, mais l'état de maladie la modifie très sensiblement, et comme nous le verrons dans le chapitre suivant, la résistance globulaire est, selon les cas, augmentée ou diminuée.

Le sang de l'homme est recueilli par piqûre du doigt, sans qu'il soit nécessaire de faire une asepsie rigoureuse. Le sang du lapin ou du cobaye est recueilli dans les veines ou mieux par ponction du cœur avec une seringue stérilisée, manœuvre inoffensive en général.

Le sang est recueilli dans de l'eau salée isotonique, pour éviter les coagulations puis centrifugé ; les globules sont précipités au fond du tube, on décante, on remplit à nouveau avec de l'eau salée ; on centrifuge une deuxième fois, et après décantation on remet de l'eau salée.

La solution isotonique d'eau salée que l'on emploie d'ordinaire n'est pas la solution à 9,1 p. 1000. Pagniez dit qu'il y a souvent avantage, pour mettre en évidence l'action d'un corps doué de propriétés hémolysantes peu énergiques, à employer des solutions salées très légèrement hypotoniques ; le globule rouge légèrement gonflé est plus vulnérable. La solution salée à 7 p. 1000 remplit parfaitement le but : on en prend 5 cent. cubes pour une goutte de sang.

Pour étudier un liquide supposé hémolysant, la technique est différente selon que ce liquide est ou non isotonique. S'il est isotonique, il suffit de faire tomber les globules rouges à même dans le liquide. S'il s'agit d'un liquide non isotonique, plusieurs tubes à essai ordinaires, contenant chacun 5 cent. cubes de solution à 7 p. 1000, sont additionnés ensuite d'un nombre déterminé de gouttes du liquide a essayer de 1 à 12 gouttes ; on laisse tomber ensuite dans chaque tube une goutte d'émulsion de globules ; on agite pour bien mélanger.

La température de 37° favorise l'action hémolytique de certaines substances, du sérum en particulier ; aussi le plus souvent porte-t-on le tube à l'étuve à 37°, dans laquelle on le maintient 2 heures.

Après séjour à l'étuve, le liquide est centrifugé ; si le liquide n'est pas globulicide, on a un dépôt volumineux, formé de globules non altérés, et le liquide n'est pas coloré par l'hémoglobine. Si le liquide est globulicide, le liquide varie du jaune pâle au rouge vif ; le dépôt est plus ou moins marqué et peut même manquer.

Le dépôt contient en plus ou moins grande quantité les stromas globulaires.

Action hémolysante des sérums et sérosités pathologiques.

Pagniez a cherché à étudier l'action hémolysante du sérum des individus malades. Dans une série de tubes contenant 5 cent.

cubes de solution de NaCl à 7 p. 1000 et une goutte d'émulsion de globules rouges de lapin, on laisse tomber un nombre progressif de gouttes de sérum du malade, mesurées avec des pipettes de calibre sensiblement égal ; on voit ainsi quelle dose de sérum produit : le début de l'hémolyse, et la destruction totale des globules.

Les résultats obtenus sont contradictoires : tandis que le plus souvent 3 gouttes de sérum déterminent l'hémolyse forte, et 4 gouttes une hémolyse très forte avec ou sans destruction totale. Pagniez a vu dans un cas, chez une hystérique ne paraissant pas malade, l'hémolyse se montrer faible, même après adjonction de 4 gouttes de sérum. Il existe donc des variations individuelles, chaque individu ayant pour ainsi dire un coefficient personnel.

Chez l'homme malade, la propriété hémolytique ne disparaît jamais du sérum, quelle que soit la nature du processus morbide en cours, la bénignité ou la gravité de la maladie. L'action hémolysante peut varier au cours d'une même maladie, mais on note tantôt une augmentation, tantôt une diminution par rapport à la moyenne habituelle.

Le sérum le plus hémolytique observé par Pagniez fut un sérum d'épileptique ; le moins actif fut celui d'un malade atteint d'anémie pernicieuse.

Dans les maladies infectieuses, la puissance hémolytique n'est pas sensiblement modifiée. Elle serait plutôt légèrement augmentée dans la tuberculose pulmonaire, l'urémie et l'asystolie.

La propriété hémolytique existe aussi dans la sérosité des exsudats pathologiques inflammatoires sérofibrineux de la plèvre et du péritoine; elle était faible dans deux cas de pleurésie purulente; dans l'hydrothorax, elle n'a fait défaut qu'une fois sur 3; elle a pu être constatée dans 4 cas de pleurésie cancéreuse.

Pagniez a observé la propriété hémolytique dans 7 cas : chez deux tuberculeux, un tétanique, un paludéen anémié au cours d'une cirrhose mixte, dans un cas mortel d'œdème aigu du poumon et dans un cas de pleurésie hémorragique de nature probablement tuberculeuse survenue chez une ancienne hémophile.

L'hémolyse peut être observée avec des globules de source

humaine différente, à condition qu'il ne s'agisse pas des globules rouges du malade.

Le liquide de trois pleurésies et de deux ascites aussi s'est montré hémolysant pour des globules humains ; mais la propriété hémolytique manquait dans quatre liquides cancéreux, péritonéaux et pleuraux.

Ces faits sont très différents de ceux étudiés par Bard [1], qui a signalé que dans les liquides provenant de cancers pleuraux et péritonéaux, il se produisait une hémolyse des globules rouges diapédésés.

§ III. — **Mode d'action des agents hémolytiques sur les globules rouges.**

Le mode d'action de ces agents sur les globules rouges est très difficile à étudier ; sur le vivant, si l'intoxication est très légère, le sang est déjà en partie réparé quand on vient à l'examiner et on ne retrouve plus les altérations globulaires qui n'ont eu qu'une existence passagère ; si, au contraire, l'intoxication est trop intense, trop brutale, l'animal meurt avant qu'on ait eu le temps d'observer les modifications du sang.

Au point de vue histologique, Lazarus a décrit trois modes de destruction du sang, souvent associés chez le même individu :

1° La dissolution de l'hémoglobine sans modification de la forme des globules dont le stroma est conservé ;

2° La dissolution de l'hémoglobine accompagnée d'une poïkilocytose souvent très marquée, parfois avec formation de ce que Ehrlich appelle les « corps internes hémoglobinémiques », c'est-à-dire de petits corps arrondis, nucléiformes, qui fixent plus fortement l'éosine que le reste du protoplasma et qui peuvent être expulsés du globule rouge ;

3° La fragmentation des globules sans dissolution de l'hémoglobine dans le sérum.

[1] Bard. *Soc. de biologie*, 16 février 1901 et *Semaine médicale*, 19 juin 190

§ IV. — Mécanisme de l'hémoglobinémie.

L'étude des substances hémolytiques nous conduit à étudier le mécanisme intime du passage de l'hémoglobine des globules dans le plasma, l'hémoglobinémie, et surtout les rapports qui relient cet état au syndrome de l'hémoglobinurie.

Le mécanisme de l'hémoglobinémie a été surtout étudié par Ponfick, Stadelmann, Afanassief.

Pour Ponfick, il y aurait deux processus essentiellement distincts, aboutissant en dernier ressort au même phénomène, à l'hémoglobinémie : tantôt l'hémoglobine du globule passe directement dans le plasma à sa sortie du globule rouge ; tantôt elle n'arrive dans le plasma que par des voies détournées : fragmentation des hématies dans le sang sous l'influence des substances hémolytiques ; arrêt des fragments dans le foie, la moelle des os, la rate; mise en liberté du pigment en quantité plus ou moins considérable; transformation ou non transformation en pigments biliaires dans le foie, d'où, selon les cas, cholémie ou hémoglobinémie.

Les agents hémolysants selon leur nature détermineraient, d'après Ponfick, l'un ou l'autre de ces processus ; Afanassief, Engel et Kiener ont montré qu'une même substance pouvait, suivant la dose, dissoudre les pigments ou fragmenter les hématies.

Hémoglobinurie expérimentale. — Si nous connaissons bien aujourd'hui le pouvoir hémolytique d'un certain nombre de substances, nous ignorons encore, dans un grand nombre de cas, pourquoi l'hémoglobinémie, qui accompagne la pénétration de ces substances dans le sang, est ou non suivie d'hémoglobinurie.

Une des notions les mieux établies est celle de l'importance de la dose de sang qui doit être nécessairement détruite pour qu'il y ait passage de l'hémoglobine dans les urines. Ponfick évalue à 1/60e de la masse du sang total la quantité qui doit être détruite pour qu'il y ait hémoglobinurie. Camus[1] a récemment repris la question et a obtenu des chiffres très voisins de ceux de Ponfick, il faut en

[1] J. Camus. *Les hémoglobinuries (étude pathogénique)*. Thèse Paris, 1903.

moyenne 1/57e de la masse totale du sang, soit pour un homme de 65 kilogr. une destruction de 85 cent. cubes de sang, c'est-à-dire une dose qui ne détermine pas d'anémie appréciable.

Si la destruction globulaire a été faible, le foie arrête le pigment sanguin et le transforme en pigment biliaire, si la dose de pigment détruit est plus considérable, le pigment biliaire produit en plus grande quantité passe dans le sérum et l'ictère se développe ; si la quantité d'hémoglobine mise en liberté est encore plus grande, le foie est insuffisant à la transformer en pigment biliaire et l'hémoglobinurie apparaît (Ponfick, Afanassief, Stadelmann).

Lesné[1] et P. Ravaut ont bien montré les rapports qui existent entre l'hémoglobinurie, la cholurie et l'urobilinurie secondaires à l'hématolyse expérimentale. L'injection intra-veineuse d'eau distillée, l'injection dans le péritoine du lapin de sang défibriné du même animal, ou mieux l'injection de sérum hémolytique préparé, déterminent, suivant la dose employée : à faible dose, de l'urobilinurie seule ; à dose plus élevée, de l'urobilinurie et de la cholurie (la cholurie disparaissant la première) ; à dose plus forte encore, de l'hémoglobinurie suivie d'un stade de cholurie et d'urobilinurie.

L'état des organes chargés de détruire les globules rouges altérés, tels que le foie, la rate, la moelle osseuse, semble devoir jouer un rôle dans le plus ou moins de facilité avec laquelle l'hémoglobinurie se produira à la suite de l'hémoglobinémie ou à la suite de la destruction des globules rouges.

Cherchant à vérifier le rôle d'arrêt du foie et de la rate vis-à-vis de l'hémoglobine dissoute dans le plasma, Camus a injecté à plusieurs reprises des doses importantes d'hémoglobine dans le sang d'animaux qu'il avait dératés au préalable et chez lesquels il avait, par la ligature des deux artères mésentériques, de l'artère hépatique et de la veine porte, interrompu la circulation hépatique ; il n'a pas cependant observé d'hémoglobinurie.

L'injection d'une solution isotonique d'hémoglobine, directement dans la veine mésaraïque, détermine d'autre part l'hémoglobinurie, au même titre que l'injection intra-veineuse, sans que se manifeste la fonction d'arrêt du foie.

[1] Lesné et Ravaut, *Soc. de biol.*, 14 décembre 1901.

On sait le rôle que joue l'épithélium des tubes contournés du rein dans l'élimination de l'hémoglobine, qu'il s'agisse d'hémoglobinurie symptomatique (Ponfick, Kelsch et Kiener), ou d'hémoglobinurie dite essentielle paroxystique (Dieulafoy et Widal). Camus a cherché à vérifier ce rôle expérimentalement. La production de troubles de la circulation rénale par ligature des veines rénales ou de lésions du rein par injection préalable ou simultanée de fortes doses d'ovoalbumine, n'a pas cependant facilité le passage de l'hémoglobine dans les urines.

Hémoglobinurie essentielle paroxystique. — Le mécanisme est très controversé : les uns admettent que l'hémoglobinurie résulte de la dissolution de l'hémoglobine dans le plasma (théorie de l'hémoglobinémie) ; les autres que la dissolution de l'hémoglobine se fait au niveau de l'appareil urinaire (théorie de l'hémoglobinurie urinaire).

Théorie de l'hémoglobinémie. — Elle repose sur la constatation de l'aspect rouge cerise du sérum (*état laqué*) au moment des crises d'hémoglobinurie et sur la célèbre expérience d'Ehrlich : Ehrlich lie le doigt d'un malade atteint d'hémoglobinurie et le plonge dans de l'eau glacée ; le sang de ce doigt, recueilli par piqûre, donne, après coagulation, du sérum laqué, tandis que le sérum qu'on retire d'un doigt non refroidi, a la coloration normale.

La production de l'hémoglobinémie serait due, dans ce cas, à la fragilité toute particulière des globules rouges (Ehrlich, Murry), fragilité qu'ont pu vérifier Vaquez et Marcano[1], par la méthode de Malassez, dont nous parlerons plus loin.

La fragilité toute particulière des hématies, au cours d'un accès d'hémoglobinurie paroxystique, ressort nettement des expériences récentes de Kretz. Cet auteur a pu constater en effet, chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* : que ses hématies, en dehors des accès, subissaient une hémolyse complète, ou presque complète lorsqu'on les mettait en présence, soit de son propre sérum frais dilué de moitié, soit d'autres sérums frais dilués même au huitième. L'hémolyse tient ici à la présence d'une sensibilisatrice fixée sur les globules rouges et non contenue dans le

[1] Vaquez et Marcano, *Arch. med. exp.*, janvier 1896.

sérum. Celui-ci, en effet, n'a pas un pouvoir hémolytique plus marqué que le sérum d'un individu sain, il ne contient pas de sensibilisatrice et pas plus de cytolysine qu'un sérum normal.

L'accès d'hémoglobinémie serait dû à l'augmentation momentanée de la cytase, sous l'influence du froid ; cette cytase portant son action sur des globules sensibilisés, détermine une hémolyse d'une telle intensité que l'hémoglobine ne peut être arrêtée par le foie et passe dans les urines.

Kretz [1] a vu, en effet, que si l'on recueille le sang du bras d'un individu sain, après avoir plongé le membre dans de l'eau froide, le sérum du sang possède une quantité de cytase notablement plus grande que le sérum humain recueilli au niveau d'un membre non refroidi. La richesse en cytase du sérum recueilli au niveau du bras refroidi est telle que ce sérum hémolysait les hématies du malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique, même dans une dilution à 1 p. 25.

La théorie de l'hémoglobinémie ne peut cependant suffire à expliquer tous les cas d'hémoglobinurie paroxystique. L'état laqué du sérum n'a pas toujours été rencontré (Mackensie [2], Rosenbach [3], Robin [4], Hayem [5]), au cours des crises d'hémoglobinurie.

Pour Hayem, d'autre part, l'état laqué serait peut-être un aspect artificiellement créé *in vitro*. Si l'on suit en effet la marche de la coagulation, on voit que les premières gouttes de sérum exsudé ont une coloration normale ; mais à mesure que le caillot se rétracte, il se redissout et le sérum apparaît dès lors teinté. L'aspect laqué tiendrait à la redissolution du caillot [6].

Hémoglobinurie urinaire. — Van Rossen avait supposé que la destruction des hématies se fait dans la vessie, sous l'influence des oxalates de l'urine. Pour la plupart des partisans de la théorie de

[1] Kretz. Sur la théorie de l'hémoglobinurie paroxystique. *Wien. klin. Woch.*, 1903, n° 18, § 528.
[2] Mackensie. *Lancet*, London, 1879 et 1884.
[3] Rosenbach. *Berlin. klin. Woch.*, 1880, n°s 10 et 11.
[4] Robin. *Soc. méd. des Hôp.*, 1888.
[5] Hayem. *Leçons sur les Maladies du sang*, 1900.
[6] La redissolution du caillot n'est elle même pas d'ailleurs constante dans les cas d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, elle faisait, en particulier, défaut malgré une observation prolongée d'une huitaine de jours dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* où nous avons pu constater l'aspect laqué du sérum.

l'hémoglobinurie urinaire (Hayem, Robin, Lépine)[1], la dissolution de l'hémoglobine s'accomplit non pas dans la vessie et sous l'influence des oxalates de l'urine, mais au niveau du rein.

Pour Robin, deux éléments sont nécessaires pour la production de cette hémoglobinurie *rénale* : une modification dans la résistance des globules, une congestion rénale.

Lefèvre admit que les hématies tombant au niveau des glomérules dans un liquide analogue à l'eau distillée, se dissolvaient tandis que plus bas au niveau des tubes contournés, la dissolution n'étant plus possible, il se produirait de l'hématurie.

Reprenant cette question de l'hémoglobinurie urinaire. Camus dans sa thèse a cherché comment l'urine pouvait être globulicide pour les hématies, *in vitro* et *in vivo*. L'urine peut être hémolytique pour des raisons d'osmo-nocivité. Ainsi toutes les urines faiblement concentrées ayant un Δ proche de O, les urines des néphrites chroniques par exemple, donnent un semblable résultat. Une alimentation peu riche en sels donnera une urine peu concentrée et par conséquent hémolytique, c'est ainsi que s'explique l'action de l'urine des enfants nouveau-nés et des malades soumis au régime lacté (Sabrazès et Fauquet[2]). Certaines urines très riches en urée ou en acide hippurique bien qu'ayant un point de congélation voisin de celui du sérum auraient cependant une action destructive vis-à-vis des hématies (nous avons vu plus haut le pouvoir hémolytique de l'urée). L'acidité de l'urine, le passage de substances hémolysantes dans l'urine expliquent peut-être aussi certaines hémoglobinuries d'origine urinaire.

Chez l'homme, lorsque l'action hémolysante de certaines urines hypotoniques vient à s'exercer sur des globules rouges sortis des vaisseaux soit au niveau du rein, soit dans les parties inférieures de l'appareil urinaire ; on observe, d'après Camus, au lieu d'une hématurie, une hémoglobinurie. Ainsi chez un malade présentant à la fois de l'hémoglobinurie et de l'hématurie, l'ingestion d'une grande quantité de boisson diluant les urines et les rendant hypotoniques,

[1] Lépine. *Soc. méd. des Hôp.*, 24 février 1888.
[2] Sabrazès et Fauquet. *Soc. de Biol.*, 1901, p. 273, 372, 463.

va produire la dissolution des hématies mélangées à l'urine ; de telle sorte que l'hématurie disparaît et qu'on ne constate plus chez le même malade que l'hémoglobinurie ; par contre, l'ingestion de chlorure de sodium augmentant la concentration moléculaire de l'urine, la propriété destructive de celle-ci qui tenait à son hypotonie disparaît, et l'hémoglobinurie fait place à l'hématurie seule.

La théorie de l'hémoglobinurie d'origine urinaire, pas plus que la théorie de l'hémoglobinémie, ne rend compte de la totalité des faits observés et ne peut à elle seule fournir une théorie générale expliquant d'une façon satisfaisante le mécanisme de l'hémoglobinurie.

Hémoglobinurie d'origine musculaire. — Les recherches récentes de Camus nous font entrevoir un autre mécanisme de l'hémoglobinurie dans les cas où celle-ci n'est rattachable ni à une hémoglobinémie ni à une hématurie transformée.

L'hémoglobinurie pourrait avoir sa source dans une destruction plus ou moins abondante de l'hémoglobine des muscles [1].

L'injection d'hémoglobine d'origine musculaire dans la circulation, détermine de l'hémoglobinurie, sans qu'il y ait modification apparente de la couleur du plasma. L'hémoglobine musculaire traverse, en effet, le rein avec une très grande facilité, même lorsqu'elle se trouve en petite quantité dans le sang circulant. D'après Camus, la coloration de l'urine est en général beaucoup plus intense que celle de la solution d'hémoglobine injectée ; il s'est donc fait, au niveau des reins, un travail de concentration qui pourrait faire croire, au premier abord, qu'on recueille plus d'hémoglobine dans l'urine qu'on n'en a injecté.

L'injection directe dans le muscle d'eau distillée, de glycérine diluée, à des doses insuffisantes pour déterminer l'hémoglobinurie si l'injection était faite dans les vaisseaux, provoque l'hémoglobinurie.

Partant des ces observations et rapprochant l'hémoglobinurie paroxystique de l'homme et certaines hémoglobinuries consécutives à la marche et à la fatigue, de l'hémoglobinurie musculaire du

[1] On peut obtenir de l'hémoglobine musculaire en prélevant des muscles débarrassés de leur sang par lavage et en les glaçant, les pilant et diluant le suc musculaire dans de l'eau distillée. Pour les expériences, on additionne la solution de NaCl pour la rendre isotonique au sérum sanguin, et ne pas s'exposer à déterminer de l'hémolyse par le seul fait de phénomènes d'osmose.

cheval[1] dans laquelle Lucet[2] a constaté des myosites localisées superficielles ou profondes, tantôt curables, tantôt indélébiles, Camus s'est demandé si dans ces conditions l'hémoglobinurie n'aurait pas aussi une origine musculaire. Le frisson, le tremblement qui surviennent sous l'influence du froid au début de l'accès mettant chez des sujets prédisposés, l'hémoglobine du muscle en liberté comme le fait la lésion musculaire.

L'impression de froid serait l'origine d'un réflexe à point de départ cutané et à point terminal musculaire aboutissant au tremblement ; ce dernier étant le moyen de défense de l'organisme qui lutte contre le froid en produisant de la chaleur grâce au travail musculaire.

Camus n'a d'ailleurs pu par des faits expérimentaux, appuyer cette intéressante hypothèse. L'excitation électrique directe du muscle, le broyage grossier à travers la peau, la réfrigération de plus de 10° d'un membre d'un animal endormi, n'ont pas déterminé l'hémoglobinurie expérimentale.

[1] L'affection débute chez le cheval pendant le travail ; l'invasion est soudaine, l'animal est inquiet, présente des frissons ou tremblements, puis des troubles de la marche, soit de la raideur localisée au train postérieur ou généralisée, soit des phénomènes paralytiques ; l'hémoglobinurie est constante.

[2] LUCET. *Rec. de méd. vétérin.*, 1889, 1893, 1894, 1899.

CHAPITRE VIII.

ÉTUDE DE LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE

Les agents hémolytiques qui peuvent *a priori* servir à mesurer la résistance globulaire, sont extrêmement nombreux. Maragliano [1] a étudié la résistance des hématies à la chaleur, à la dessication, à la compression ; Landois, à l'eau distillée ; Laker, à l'action des décharges électriques qu'on obtient avec une bouteille de Leyde ; Calugareanu et Henri, aux courants électriques.

Pour se manifester par des résultats susceptibles d'être décelables à l'observateur, l'action de ces divers agents, comme le fait remarquer Ribierre [2] dans sa thèse, doit êtré portée à un tel degré d'intensité qu'il devient alors impossible d'évaluer les différences de résistance toujours assez minimes qu'on observe entre l'état normal et les états pathologiques.

Ces méthodes ne peuvent donc constituer des moyens d'investigation clinique et doivent faire place à celles qui utilisent le pouvoir hémolytique d'agents chimiques d'un maniement plus facile.

Parmi ces agents, ne peuvent être utilisés avec profit que ceux dont l'action nocive sera assez faible pour permettre d'apprécier des différences extrêmement minimes ; et doivent être rejetés ceux qui, comme l'eau distillée, ont une action tellement brutale qu'elle se manifeste à peu près identiquement sur du sang normal comme sur du sang pathologique.

Les solutions salines diluées de composition voisine du sérum, répondent au contraire parfaitement à tous les désidérata et sont aujourd'hui unanimement adoptées.

[1] Maragliano. *Riforma medica*, 1885, 86, 87, et *Berlin. klin. Wochensch.*, 1887, nº 43, et *Zeitsch. f. klin. Med.*, Berlin, 1892, Bd. XXI, s. 415 ; — Landois. *Eulenburg's Real Encyclopédie*, 3 Ausf. 3 Blat. ; — Laker. *Wiener med. Presse*, 1880, nº 35 ; — Calugareanu et Henri. *Soc. de biologie*, 22 février 1902 et 22 mars 1902.

[2] Ribierre. Thèse Paris, 1903.

MÉTHODES DIVERSES

Le premier qui ait signalé l'action des solutions diluées est Johann Duncan[1] qui observa que dans la chlorose, les hématies perdent leur matière colorante lorsqu'on les met dans une solution saline, dans laquelle cependant les hématies d'individus sains ne subissent pas l'hémolyse. Mais c'est Malassez[2] qui le premier érigea en véritable méthode l'étude de la résistance globulaire.

Méthode de Malassez[2]. — Elle consiste à faire à des intervalles de temps fixes, des numérations successives de globules rouges dans un *sérum artificiel de titre constant* et conservé à l'abri de toute évaporation. Elle permet d'établir une courbe de la résistance globulaire. On assiste au début à une chute brusque de la courbe, puis la chute devient plus lente, comme s'il y avait dans le sang normal deux espèces de globules, les uns peu résistants qui se détruisent de suite, les autres plus résistants qui se détruisent plus lentement.

Méthode de Chanel. — Chanel[3] a modifié la méthode de Malassez en combinant aux numérations globulaires l'emploi *de sérums artificiels de titres différents*. Par ce procédé Chanel avait mis en lumière l'augmentation de résistance des globules chez les ictériques.

La méthode des numérations, comme l'a montré Vaquez,[4] qui après l'avoir employée (en la combinant avec la méthode d'Hamburger) l'a abandonnée, est passible de graves objections au point de vue pratique ; car il est difficile de fixer à partir de quel degré d'altération les hématies doivent être considérées comme altérées ; le procédé des mensurations seul pourrait le permettre à la rigueur, mais comme cette technique ne peut être pratiquée que sur des

[1] Duncan. Beiträge zur Path. and therap. der Chlorose, *Acad. des Sciences de Vienne*, 1867, p. 516.

[2] Malassez. Sur l'anémie saturnine, *Soc. de biologie*, 6 déc. 1873, p. 123 ; — Richesse des globules rouges chez les cancéreux ; chez les tuberculeux, *Soc. anatomique*, 1874, p. 282 et 287 ; — Les premières recherches sur la résistance des hématies, *Soc. de biologie*, janv. 1895 ; — Solutions salées dites physiologiques, *Soc. de biol.*, 1896, p. 504 ; — Prétendus liquides conservateurs des globules rouges, *Soc. de biol.*, 1896, p. 511.

[3] Chanel. Thèse de Lyon, août 1880.

[4] Vaquez. *Congrès internat. de Paris*, 1900. Sect. d'anat. path.

globules desséchés (Malassez) on voit à quelle difficulté de technique on se heurte.

Méthode d'Hamburger [1]. — Cette méthode que Limbeck [2] utilisa le premier pour étudier la résistance des hématies dans les cas pathologiques repose sur un principe différent : elle consiste à chercher le titre de la solution saline dans laquelle commence à se faire l'hémolyse.

On établit d'abord le titre de la solution de chlorure de sodium dans laquelle les globules rouges peuvent être plongés sans qu'il se produise trace d'hémolyse ; c'est la solutiondite de *résistance minima.*

On étudie ensuite la façon dont se produit l'hémolyse dans des séries de solution à titre décroissant à partir de 0,5 p. 100. La solution dans laquelle quelques globules rouges restent encore intacts et qui précède celle où l'hémolyse sera complète est dite solution de *résistance maxima* (Mosso) [3].

Sans rappeler ici la technique exacte d'Hamburger, nous décrirons en détail, comme étant la plus pratique, la méthode de Vaquez et Ribierre, qui n'en est d'ailleurs qu'une modification.

Méthode de Vaquez et Ribierre. — Les auteurs insistent particulièrement sur quelques précautions à prendre : l'asepsie doit être parfaite, car les microbes peuvent déterminer l'hémolyse ; ils stérilisent donc la verrerie à l'étuve sèche, et les solutions salines en tube scellé à l'autoclave. La piqûre qui donne du sang doit être faite aussi aseptiquement que possible ; la peau est lavée, puis séchée rigoureusement avec des compresses stérilisées.

Les résultats de l'expérience ne doivent pas être notés trop tardivement, après 24 heures par exemple, car l'hémolyse est alors plus marquée qu'au début. Il ne faut pas attendre plus de 4 à 5 heures au maximum.

Dans un court espace de temps, les variations de température n'ont pas d'importance.

La solution doit être faite avec du chlorure de sodium fondu et chimiquement pur, et avec de l'eau distillée. Chez l'homme, la défibrination du sang n'est pas nécessaire ; chez le lapin et le chien à cause de la grande tendance à la coagulation, elle est nécessaire. La dilution ne doit être ni trop forte, ni trop faible, la dilution au 50e est la meilleure.

1 Hamburger. *Congrès international de Paris*, 1900, section d'anat. path.
2 Limbeck. *Prag. med. Wochensch.*, 1890, nos 28 et 29 et *Sem. médicale*, 19 déc. 1894.
3 Mosso. *R. C. della Real Accad. dei Linci*, 3 avril 1887; *Arch. ital. de biologie*, 1887, p. 257.

On prépare à l'avance une solution mère de chlorure de sodium fondu, chimiquement pur dans l'eau distillée au titre de 0,50 p. 100 [1].

Cette solution doit être stérilisée à l'autoclave, en tube scellé ou dans un flacon bouché à l'émeri, ce qui permet de conserver la solution tout en évitant sa concentration par évaporation.

D'autre part, on possède une série de 18 petits tubes cylindriques de 3 cent. cubes de capacité, rangés dans deux porte-tubes. Ils ont été au préalable stérilisés à l'étuve sèche.

Les solutions de titres différents sont obtenues en faisant tomber dans une première série de 9 tubes, au moyen d'un compte-gouttes dont l'ouverture est taillée bien carrément, des quantités progressivement décroissantes de la solution mère de chlorure de sodium et croissantes d'eau distillée ; les deux liquides, solution de chlorure de sodium et eau distillée, doivent être répartis toujours avec le même compte-gouttes.

Il faut verser d'abord l'eau distillée et ensuite la solution de chlorure de sodium pour favoriser le mélange.

On verse d'abord l'eau distillée de gauche à droite en quantité croissante : 2 gouttes, 4 gouttes, 6 gouttes. . 18 gouttes ; puis la solution de chlorure de sodium de gauche à droite en quantité décroissante 48 gouttes, 46 gouttes .. 32 gouttes.

On a ainsi : dans le 1er tube : 2 gouttes d'eau distillée et 48 gouttes de solution de chlorure de sodium à 0,50 p. 100, ce qui fait un mélange au titre de 0,48 p. 100 ; dans le 2e tube un mélange à 0,46 p. 100 ; et dans le dernier qui contient 18 gouttes d'eau distillée par 32 gouttes de solution NaCl, un mélange au titre de 0,32 p. 100.

Pour obtenir le sang on se sert du procédé habituel de la piqûre du doigt, en prenant les précautions aseptiques d'usage et en s'assurant que la peau est absolument sèche. Pour recueillir le sang, on se sert d'une pipette faite sur le modèle du mélangeur Potain dont la partie renflée contient environ 2 cent. cubes ; sur la partie effilée se trouve tracé un trait qui correspond à la 50e partie du volume total de la pipette.

Le sang est aspiré dans la pipette jusqu'au premier trait tracé à la partie supérieure de la portion renflée. On fait ainsi une série de 9 dilutions sanguines en se servant chaque fois d'une nouvelle goutte de sang qui sourd à l'extrémité du doigt et comme liquide de dilution de chacun des mélanges titrés qu'on a préparé à l'avance.

Les dilutions sanguines ainsi obtenues sont versées dans la série des 9 autres tubes qui n'avaient pas encore été utilisés. Ceux-ci sont fermés hermétiquement avec de petits bouchons de caoutchouc, et numérotés.

[1] Il ne faut pas employer le chlorure de sodium cristallisé qui contient de l'eau de cristallisation, de sorte qu'on ne pourrait être mathématiquement certain du titre de la solution. Il suffit pour obtenir du chlorure de sodium fondu, de placer dans un creuset du chlorure de sodium ordinaire et de le porter à la température de fusion, on le laisse ensuite refroidir dans le creuset.

On laisse les tubes au repos durant 5 minutes afin de laisser aux solutions le temps d'exercer leur action hémolytique.

Puis on centrifuge les tubes en les plaçant tous dans un centrifugeur à main, ou mieux dans une turbine. Après cette opération, on remet les tubes en ordre dans le porte-tube et on note les résultats.

La technique ci-dessus fournit les deux notions suivantes : 1° Le titre de la solution dans laquelle débute l'hémolyse ; 2° Le titre de la solution dans laquelle l'hémolyse est totale.

Les premiers tubes présentent en général un culot de globules rouges surmonté d'un liquide incolore ; il n'y a pas d'hémolyse.

L'hémolyse commence en général pour le sang de l'homme sain, dans le 3e tube qui contient une solution à 0,44 p. 100. Le liquide qui surmonte le culot de globules rouges est alors légèrement teinté en rose. Ce tube dans lequel le début d'hémolyse indique que la résistance des globules les moins résistants a été vaincue correspond à la *résistance minima* R^1.

Dans les tubes suivants, la teinte est de plus en plus foncée, tandis que le culot de globules diminue.

Le tube dans lequel il n'y a plus de culot perceptible et où le liquide rouge ne présente plus d'ondes par agitation, indique une hémolyse totale ; on note le titre de la solution qu'il contient ; c'est ce tube qui correspond à la *résistance maxima* R^2.

Vaquez et Ribierre insistent d'autre part sur l'importance qu'il convient d'attacher à ce qu'ils appellent l'*étendue de la résistance*. Cette notion est fournie par les différences qui existent entre la résistance minima et la résistance maxima ; en établissant des courbes d'hémolyse ou de résistance, on acquiert ainsi des renseignements beaucoup plus précis.

Méthode de Viola. — Viola [1], dont les premiers travaux remontent à 1894, emploie, pour l'étude de la résistance globulaire, une méthode un peu différente des précédentes :

On prépare 24 solutions de NaCl titrées, à des taux allant de 0,20 à 0,68 p. 100; ces solutions sont réparties dans des tubes de verre à raison de 8 cent. cubes par tube. Dans chaque tube on laisse tomber 2 gouttes de sang ; on mélange rapi- ement, et l'on fait trois observations, l'une immédiate, l'autre après 3 heures de repos, la troisième après centrifugation des tubes. De ces trois observations

[1] Viola. *Gaz. degli Ospedali dei Milano*, 1894, p. 115; — et *Arch. de physiol.*, janvier 1895, p. 37. — Viola. Il metodo per la misurazione delle resistenze dei globuli rossi. *Lavori dell' Istituto de Clinica medica generale de Padova*, 1902.

qu il complète encore par les examens microscopiques, Viola déduit la valeur des 3 résistances : maxima, minima et moyenne.

La résistance maxima R^1 est donnée par l'examen microscopique du sédiment obtenu après centrifugation ; le tube dans lequel on voit encore par champ microscopique 3 à 5 globules rouges bien conservés est celui qui indique R^1.

La résistance minima R^3 est donnée par le degré de coloration après 3 heures ; le tube dont la coloration est incertaine indique R^3.

La résistance moyenne R^2 est fournie par l'observation immédiate ; le tube où se produit un trouble notable indique R^2.

Viola note encore les solutions de passage entre la résistance maxima et la résistance moyenne P et p.

Pour le sang humain normal :

$$R^1 = 0,32$$
$$p = 0,34$$
$$P = 0,36$$
$$R^2 = 0,38$$
$$R^3 = 0,48$$

Viola a montré la signification différente des variations simultanées ou isolées des trois résistances, maxima, minima et moyenne. Il admet que R^2 correspond à l'hémolyse de la majorité des globules du sang de ceux qui sont parvenus à l'état de maturité, tandis que R^1, qui indique le degré de résistance maxima, correspond à celle des globules les plus jeunes provenant des organes hématopoïétiques ; et que R^3,qui indique la résistance minima, répond à l'hémolyse des globules âgés, usés, ayant achevé leur évolution.

Dans les cas pathologiques, il distingue deux ordres de faits : selon que les 3 résistances varient simultanément dans le même sens, en plus ou en moins, tout en conservant les distances qui les séparent normalement (Variations réelles) ; ou bien que les résistances varient indépendamment les unes des autres (variations apparentes).

Les variations réelles correspondent à des altérations chimiques du plasma sanguin (action des acides, des alcalis, de la saignée, etc.). retentissant par suite sur toutes les variétés de globules rouges. Les variations apparentes répondent, au contraire, à des altérations primitives des globules rouges eux-mêmes, ce qui explique qu'elles peuvent porter isolément sur l'une ou l'autre des 3 variétés de globules correspondant aux 3 résistances.

Elles peuvent être dues : 1° à la suractivité des organes hémato-

poïétiques et à la surproduction de globules jeunes, ce qui augmente la résistance maxima ; 2° à l'intensité plus grande du processus hématolytique et à l'excès des globules vieillis : ce qui augmente la résistance minima ; 3° à la cessation momentanée ou partielle de la destruction des globules usés, ce qui laisse dans la circulation plus de formes globulaires à résistance minima et augmente par suite la résistance minima.

RÉSULTATS

§ Ier. — La résistance globulaire à l'état normal.

1° **Chez l'adulte.** — Chez l'homme de 20 à 40 ans, la résistance minima correspond :

Suivant Hamburger, Hedin, à une solution de NaCl de. .	0,44	p. 100
— Vaquez, —	0,44 à 0,48	—
— Ribierre, —	0,42 à 0,44	—

La résistance maxima correspond :

Suivant Vaquez, à une solution de NaCl de..............	0,32 à 0,34	p. 100
— Ribierre..................................	0,34 à 0,36	—

2° **Sexe.** — Vicarelli et Agostini ont signalé chez la femme un certain degré d'infériorité de la résistance globulaire.

3° **Age.** — *a*) *Chez l'enfant*, Chanel a signalé un certain degré d'infériorité de la résistance. Paris et Salomon ont trouvé chez des enfants normaux âgés de 12 mois à 15 ans les chiffres suivants :

Résistance minima..................................	0,44 à 0,48	p. 100
— maxima..	0,32 à 0,36	—

Suivant Jona[1], la résistance minima du sang du fœtus est constamment inférieure à celle du sang de la mère ; la résistance moyenne inférieure dans quelques espèces animales est supérieure dans d'autres.

b) D'après le même auteur, la résistance minima du sang du *nouveau-né* est constamment inférieure à celle du sang de la mère ; la résistance moyenne, par contre, est supérieure. Dès la première

[1] Jona. *Riforma medica*, 1895, n° 201.

heure après la naissance aussi bien chez le fœtus à terme que chez le prématuré, la résistance minima remonte rapidement, tandis que la résistance moyenne varie peu ou augmente légèrement.

D'après Viola, les globules rouges du fœtus venu avant terme, ont une faible résistance ; au contraire, ceux de l'enfant né à terme ont une résistance minima supérieure à celle de l'adulte ; suivant Viola, la résistance globulaire va en diminuant avec l'âge, de l'enfance à l'âge adulte et à la vieillesse ; cette diminution de résistance, en rapport avec l'âge de l'individu, est à rapprocher de l'évolution similaire, lorsqu'on considère la vie d'un globule rouge ; tandis que les globules rouges non encores achevés, les globules rouges nucléés, ont une résistance inférieure, les hématies jeunes, ayant atteint leur complet développement, présentent un maximum de résistance, puis la résistance va en diminuant avec l'âge du globule.

c) Chez le vieillard, d'après Chanel, la résistance diminue légèrement, il en est de même d'après Viola et d'après Obici [1] ; les deux résistances s'abaissent, d'autant plus que l'âge est plus avancé.

4° **Espèces animales.** — Chez le lapin normal de 2 kilogr. à 2 kilogr. 500, les chiffres observés sont :

Paris et Salomon [2] *:*	R^1	= 0,39 à 0,42
	R^2	= 0,30 à 0,32
Ribierre :	R^1	= 0,42
	R^2	= 0,28 à 0,30

D'après Ribierre, les variations qu'on observe aux différents âges ne sont pas plus considérables que celles qu'on peut rencontrer chez des individus sains et ne sauraient, en pratique, entrer en ligne de compte. Il en est de même de celles que l'on obtient en se servant des globules rouges du sang artériel, au lieu de globules du sang des capillaires ; si les hématies du sang artériel ont une résistance plus considérable que celles du sang veineux, les différences sont peu considérables.

[1] Obici. *Revista di pathologia, nevrosa e mentale.* Vol. VII, fasc. I, 1902.
[2] Paris et Salomon. *Soc. de biologie*, février 1903.

§ II. — Résistance globulaire dans les états pathologiques.

Comme le fait remarquer Hamburger lui-même, dans son rapport au Congrès de Paris, la recherche de la résistance globulaire n'a guère augmenté la somme de nos connaissances sur les états pathologiques qu'elle a servi à étudier, et les notions définitivement acquises sont encore bien peu nombreuses.

Ictère. — Un fait, cependant, peut être considéré comme solidement établi, c'est l'augmentation très marquée de la résistance des hématies au cours de l'*ictère*.

Ce fait déjà signalé par Chanel, von Limbeck, Maragliano, Viola, Lang, a surtout été mis en relief par Vaquez. Cet auteur a vu le chiffre de la résistance minima passer de la normale, 0,44 à 0,30 et 0,32 ; la résistance maxima, évaluée à 0,32 à l'état normal, s'étendre à 0,24.

Pour Viola, de même, les trois résistances sont augmentées. Contrairement à ce que nous verrons dans les recherches expérimentales, tous les cas d'ictère, quelle que soit leur origine, semblent donner lieu à l'accroissement de la résistance. Vaquez et Ribierre[1] l'ont observé dans des cas d'ictère catarrhal, d'ictère infectieux bénin, d'ictère par intoxication éthylique, de cancer du foie, de cirrhose hypertrophique ; ils ont vu la résistance augmentée chez les cardiaques en état d'asystolie au cours des poussées d'ictère.

Deux facteurs semblent surtout entrer en ligne de compte : l'intensité et l'ancienneté de l'ictère. Mais il ne faut pas oublier aussi l'importance de la gravité de l'affection qui détermine l'ictère ; l'ictère grave s'accompagne d'une résistance plus marquée que l'ictère bénin par rétention.

Chez un malade atteint de cirrhose hypertrophique, Vaquez et Ribierre[2] ont vu la résistance augmenter à mesure que l'ictère s'accentuait. Widal et Ravaut[3] ont aussi rapporté un exemple d'augmentation de la résistance globulaire dans un cas d'ictère chronique

[1] Vaquez et Ribierre. *Soc. de biol.*, 26 juillet 1902.
[2] Vaquez et Ribierre. *Soc. méd. des Hôp.*, 21 nov. 1902.
[3] Widal et Ravaut. *Soc. méd. des Hôp.*, p. 984.

acholurique congénital. Au contraire, dans deux cas de cirrhose atrophique du foie et dans un cas d'hypertrophie sans ictère, Chanel avait observé une diminution notable.

Dans les autres affections, les résultats sont d'autant moins concordants qu'ils ont été étudiés avec des méthodes différentes.

Essai d'interprétation de l'augmentation de la résistance globulaire dans l'ictère. — L'augmentation de résistance peut être obtenue expérimentalement soit par la ligature du cholédoque, soit par l'injection répétée de solutions de sels biliaires dans le péritoine du chien. Elle peut être aussi obtenue *in vitro* par le simple contact d'hématies normales avec du sérum ictérique (Vaquez et Ribierre).

Les globules rouges des ictériques, séparés de leur sérum, conservent leur propriété de résistance : des globules d'ictérique centrifugés et lavés avec du sérum physiologique présentent avant et après le même degré de résistance.

Viola et Tarugi[1] ont vu que *in vitro* la bile a une puissante action hémolytique qui s'exerce surtout sur la résistance minima, tandis que la résistance moyenne est peu modifiée et la résistance maxima encore moins. En injection dans la circulation générale du chien, la bile, à la dose de 30 cent. cubes, diminue légèrement la résistance minima ; à celle de 0,75 cent. cubes, dose mortelle, la bile la supprime totalement. Les autres résistances ne sont pas modifiées.

Diverses théories ont cherché à expliquer le mécanisme de cet accroissement de résistance. Malassez, Von Limbeck, Chanel, avaient pensé que sous l'influence de l'action hémolysante des sels biliaires, les hématies les moins résistantes étaient détruites, tandis que persistaient les hématies les plus résistantes, d'où par sélection une augmentation générale de la résistance globulaire.

Cette théorie est en désaccord avec les faits, d'après Vaquez et Ribierre, car ce n'est pas seulement la résistance minima qui est augmentée, mais aussi la résistance maxima, c'est-à-dire celle des globules les plus résistants. Pour eux, au début de certains ictères, il existe bien une destruction globulaire et il est logique d'admettre que cette destruction porte sur les globules les moins résistants,

[1] Viola et Tarugi. *Riforma med.*, 16 sept. 1902.

mais ce n'est point cette disparition qui explique l'augmentation de résistance ; il faudrait voir dans ce processus un phénomène d'accoutumance, sous l'influence des destructions modérées, mais répétées des hématies, l'organisme subit une sorte de vaccination, il se forme des antihémolysines qui passent dans le sérum, se fixent sur les globules rouges et empêchent ceux-ci de subir l'action cytasique du sérum.

Pour Viola, l'augmentation de la résistance tient à une cause ignorée, indépendante de la présence de la bile dans le sang.

Bien des points restent encore obscurs dans ce phénomène de l'accroissement de résistance des hématies au cours de l'ictère ; d'autant plus que, comme le fait remarquer Ribierre dans sa thèse, il s'agit là bien moins d'un accroissement de résistance vis-à-vis des sels biliaires, dont on sait, d'autre part, l'action hémolytique puissante pour les hématies que d'une augmentation de résistance vis-à-vis de l'eau distillée. Il est à noter par contre que l'injection répétée d'eau distillée, dans la circulation générale, comme l'ont vu Lesné et Ravaut, n'augmente que fort peu la résistance globulaire vis-à-vis de l'eau distillée.

Etats anémiques. — Maragliano signale une diminution de la résistance après la *saignée* ; Viola et Jona reproduisent expérimentalement le même fait sur le chien et le lapin.

Dans la *chlorose*, Duncan avait signalé la diminution de la résistance globulaire. Malassez et Chanel font la même observation. En se servant cependant de la méthode de Chanel légèrement modifiée, Veyrassat[1] n'a vu la résistance que faiblement diminuée dans 8 cas ; cette diminution était plus accentuée dans la chloro-tuberculose et dans un cas d'anémie pernicieuse. Maragliano, Castellino, Bielonovsky observent aussi cette diminution dans les *anémies graves*. Par contre, Bard[2], J. Courmont et André[3] ont vu la résistance globulaire augmenter dans des cas d'anémie pernicieuse à botriocéphale.

Maladies infectieuses. — Dans la majorité des cas de *fièvre*

[1] Veyrassat. *Des variations de résistance des hématies et de l'hémoglobine.* Thèse de Lyon, 1902.
[2] Bard. *Semaine médicale.*
[3] J. Courmont et André. *Journal de physiologie et de pathologie générales.*

typhoïde, Pignatti et Morano[1], ont observé l'augmentation de la résistance moyenne à la période la plus grave de l'infection, puis le retour plus ou moins brusque à la normale et parfois même la diminution de la résistance au moment de la convalescence, en général du 1er au 6e jour après la chute de la fièvre.

D'après les mêmes auteurs, contrairement aux observations antérieures, dans 3 cas de *pneumonie*, la résistance moyenne se montra aussi augmentée au moment le plus grave de la maladie. La résistance minima suivit à peu près l'évolution de la résistance moyenne.

Dans l'*érysipèle* de la face, il y aurait diminution de la résistance moyenne, d'après Maragliano, avec oscillations parallèles à celles de la courbe thermique ; suivant Limbeck, il y aurait augmentation de la résistance minima.

Chez les *tuberculeux*, Maragliano[2], Chkliarevitch[3] indiquent une diminution notable de la résistance, principalement chez les tuberculeux fébriles ; pour Gosdsitski[4], au contraire, la résistance moyenne serait accrue dans la phtisie. Veyrassat, qui considère aussi que la résistance est en général diminuée, dit que les variations sont telles qu'on ne peut tirer de cette recherche des déductions précises.

Chez les pleurétiques, la résistance serait tantôt accrue (Maragliano), tantôt diminuée, surtout quand il y a de la fièvre.

Dans la *malaria*, Viola voit que la résistance diminuée pendant l'accès, augmente dans les intervalles après une série d'accès.

D'après Paris et Salomon[5], la *diphtérie* s'accompagne d'une augmentation précoce et durable de la résistance minima (0,44 et au-dessous, au lieu de 0,44 à 0,48, chiffre normal chez l'enfant suivant les auteurs), avec diminution appréciable de la résistance maxima (0,40 à 0,34). L'étendue de résistance est en général diminuée.

Ces modifications précoces de la résistance globulaire, semblent indépendantes de la gravité des cas, de la réaction leucocytaire, de

[1] Morano. *Clin. med. ital.*, 1902, n° 3.
[2] Maragliano. *Acad. de Genova*, 1885, 1886, 1887.
[3] Chkliarevitch. *Ann. de l'Acad. méd. de Saint-Pétersbourg*, 1901.
[4] Gosdsitski. *ibid.*, 1902.
[5] Paris et Salomon. *Soc. de biologie*, 25 avril 1903 ; — Paris. *Des modifications sanguines chez l'enfant diphtérique*, Thèse Paris, 1903.

la température. Après les injections de sérum, presque immédiatement R^1 diminue et revient à son chiffre normal ; R^2 ne se modifie pas ou diminue quelque peu dans les cas graves ; après 18 ou 24 heures, R^1 augmente de nouveau ou reste normal, R^2 ne change pas.

Pendant la convalescence, le point de résistance minima demeure augmenté comme au début de la maladie, mais il y a déplacement dans le même sens du point de résistance maxima, avec augmentation très appréciable de cette dernière.

Expérimentalement Paris a vu que l'injection de *toxine diphtérique* chez le lapin faisait diminuer R^1 et R^2 ; que le sérum antidiphtérique injecté après la toxine ramenait R^1 et R^2 à l'état normal, sauf dans les cas graves ou R^1 continue à diminuer. Après une 2e et une 3e injection de sérum, il se produit immédiatement une diminution de R^1 et de R^2. L'injection de sérum antidiphtérique à des lapins normaux produit une diminution de R^1 et de R^2.

Dans quelques cas de *purpura* chez des enfants, observés par Paris et Salomon [1], il y avait augmentation de la résistance globulaire très légère pour la résistance maxima (0,30 à 0,32), beaucoup plus notable pour la résistance minima (0,38 à 0,44).

D'après Lang [2], la résistance globulaire serait, contrairement à la plupart des opinions que nous venons de citer, augmentée dans toutes les maladies infectieuses.

Hémoglobinurie paroxystique. — Dans l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, la diminution de la résistance, admise par certains hématologistes (Ehrlich, Murri, Vaquez et Marcano), n'a pas été observée pas Boisson ; la résistance était augmentée dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* observé par nous auquel nous avons fait allusion plus haut.

La fréquence de la syphilis dans les antécédents des individus atteints d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* semble montrer que les globules rouges des syphilitiques sont plus vulnérables à l'action du froid ; la diminution de la quantité d'hémoglobine chez les syphi-

[1] PARIS et SALOMON. *Soc. de biologie*, 28 février 1903.
[2] LANG. *Acad. méd. de Saint-Pétersbourg*, 1902.

litiques, après le début du traitement mercuriel (réaction de Justus), paraît indiquer un défaut de résistance des hématies des syphilitiques vis-à-vis du mercure. Il serait donc intéressant de soumettre d'une façon systématique le sang des syphilitiques à l'épreuve de la résistance globulaire.

Cancer. — Dans le *cancer*, les modifications de la résistance globulaire, déjà étudiées par Malassez, Maragliano, qui l'avaient trouvée diminuée, par Chanel qui l'avait trouvée augmentée, ont été l'objet récemment de nombreuses recherches de Veyrassat[1], de Viola, de Vaquez et Laubry[2], etc.

Pour Veyrassat, si la résistance est diminuée dans certains cas de cancer, dans d'autres, en particulier dans le cancer de l'estomac, elle est égale à la normale ou même augmentée. Le meilleur signe différentiel entre l'anémie pernicieuse progressive et le cancer gastrique consisterait même, d'après cet auteur, dans l'augmentation de la résistance maxima des hématies chez les cancéreux.

Lang[3] admet, dans le cancer de l'estomac, une augmentation de la résistance des hématies, qui peuvent rester parfois intactes dans des solutions à 0,32 p. 100.

Pour Viola, si la résistance minima est, en réalité, souvent augmentée, ce signe n'est pourtant pas décisif; il accorde une plus grande valeur à ce fait que l'étendue de la résistance, c'est-à-dire l'espace qui sépare la résistance maxima de la résistance minima, est plus ou moins considérablement accrue dans le cancer.

Vaquez et Laubry ont observé tantôt l'augmentation de la résistance, atteignant 0,40, 0,38; tantôt la résistance normale; pour eux, en dehors de l'ictère, il n'y a guère que le cancer qui soit capable d'élever la résistance minima du sang. Mais ils n'estiment pas que ce caractère soit d'une bien grande valeur pour le diagnostic du cancer, ni pour la conduite qu'on doit tenir à son égard. Quant à l'étendue de la résistance, Vaquez et Laubry l'ont également trouvée accrue souvent, mais non toujours.

[1] VEYRASSAT. Thèse de Lyon, 1902.
[2] VAQUEZ et LAUBRY. *Presse médicale*, 1903.
[3] LANG. *Zeit. f. klin. Med.*, 1902, XLVII, p. 153.

CHAPITRE IX

NOMBRE DES GLOBULES ROUGES.

CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

Le sang normal renferme par millim. cube 5 000 000 de globules rouges chez l'homme et 4 500 000 chez la femme.

Ces chiffres admis par Welcker, Limbeck, Ehrlich, Engel et la majorité des hématologistes, peuvent être considérés comme les chiffres les plus habituels. Cependant quelques auteurs indiquent une moyenne un peu différente. C'est ainsi que Hayem donne, comme moyenne du nombre normal d'hématies par millim. cube 5 500 000 ; tandis que Malassez indique le chiffre de 4 310 000, avec des variations allant de 4 174 000 à 4 600 000, et que Sörensen, se servant de l'hématimètre de Malassez, donne la proportion de 4 174 000 à 5 800 000.

Ces différences dans l'appréciation des hématologistes tiennent d'abord à la technique employée. L'hématimètre d'Hayem donnerait en général une proportion plus élevée de globules que l'hématimètre de Malassez (Quiserne). En outre, deux observateurs, comme nous l'avons vu pour Malassez et pour Sörensen, obtiennent avec la même technique des résultats qui ne sont pas absolument concordants.

La constatation de ces écarts dans l'appréciation des hématologistes montre qu'il ne faut tenir compte que des variations importantes du nombre des globules rouges ; en outre, afin de pouvoir comparer les résultats entre eux, il est nécessaire d'indiquer toujours la technique employée.

Le tableau suivant indique le chiffre de globules rouges à l'état normal d'après différents auteurs ;

AUTEURS.	HOMMES.			FEMMES.		
	moyenne.	maximum.	minimum	moyenne.	maximum.	minimum.
Hayem	5 500 000					
Welcker	5 000 000	5 269 000	4 573 000	4 500 000		
Malassez	4 310 000	4 600 000	4 000 000			
Sörensen		5 800 000	4 174 000			
Patrigeon	5 500 000	6 000 000	5 000 000			
Bouchut et Dubrisay	4 192 687	4 899 375	3 399 395	4 165 725	4 698 375	3 306 500
Laache	4 970 000			4 430 000		
Stierlin	5 752 000			4 994 000		
Gräber	5 081 000					
Reinecke	5 209 667					

Sang des différents vaisseaux. — Il existe de légères différences dans la composition du sang selon le point du système vasculaire où il a été recueilli. Suivant Malassez, il n'y a pas d'écart appréciable entre le nombre de globules du sang provenant d'une grosse et d'une petite artère, tandis qu'il y a de grosses différences entre le sang des capillaires et celui des veines : le sang des capillaires de la peau est plus riche en globules que celui des veines et que celui des artères. D'autre part, le sang des veines contient plus de globules rouges que celui des artères.

Influences vaso-motrices. — Le chiffre des hématies, qui est à près constant dans les gros vaisseaux, subit au contraire dans les capillaires des variations qui sont en rapport avec les phénomènes vaso-moteurs.

Malassez [1] a montré que la *section du grand sympathique* amenant une vaso-dilation au niveau de la peau ou de la glande sous-maxillaire, diminuait dans les vaisseaux de la région le nombre des hématies. Cohnstein et Zuntz [2], *sectionnant la moelle* au-dessus de l'origine

[1] MALASSEZ. *Sur la numération des globules rouges du sang.* Thèse Paris, 1873.
[2] COHNSTEIN et ZUNTZ. *Pflugers' Archiv.* Bd XLII.

des nerfs splanchniques, produisent une paralysie vaso-motrice qui se traduit par une dilatation des vaisseaux et par une diminution des hématies dans le sang; au contraire, l'électrisation de la moelle produit une concentration du sang.

Les recherches de Grawitz [1] sont à cet égard très complètes et très intéressantes. Il a vu que l'action passagère du *froid* (bains et douches froides) sur la surface du corps, en produisant une vaso-constriction intense, augmente le nombre des hématies comptées dans 1 mm. c. de sang ; cette hyperglobulie se produit rapidement, en quelques minutes. Au contraire, la *chaleur,* le *frottement de la peau*, les *inhalations de nitrite d'amyle*, qui produisent une vaso-dilatation, abaissent le nombre des hématies. Ces actions sont très passagères, et très rapidement, au bout de 15 à 20 minutes, la concentration normale du sang se rétablit. Les observations de Winternitz [2], de Knöpfelmacher [3], de Breitenstein [4], de Becker [5], de Friedländer [6], de Löwy [7], etc., ont montré de même que l'action du froid et du chaud sur la peau produisent, l'une une hyperglobulie, l'autre une hypoglobulie passagères.

Par contre, Laqueur et Lœwenthal [8] n'ont pas constaté de différence dans l'action des applications chaudes et froides ; ils ont vu que les modifications sanguines locales étaient en sens inverse des modifications du sang dans la circulation générale.

Pour expliquer ces modifications du nombre des globules, Winternitz admet que la vaso-constriction fait passer dans la circulation périphérique des globules qui étaient à l'état de stagnation dans les gros troncs vasculaires.

Zuntz et Cohnstein, Friedländer, Löwy admettent une répartition différente des globules. Mais Becker a trouvé des modifications corrélatives du nombre des globules dans les capillaires et les veines.

1 Grawitz. *Zeit. f. klin. Med.*, Bd. XXI, 1892, H. 5-6 ; et *Centralbl. f. innere Med.*, 1900, n° 3.
2 Winternitz. *Centralbl. f. inn. Med.*, 1893, n° 9 et 49.
3 Knöpfelmacher. *Wiener klin. Woch.*, 1893, p. 810.
4 Breitenstein. *Arch. f. exper. Path.*, 1896, p. 253.
5 Becker. *Deut. Arch. f. klin. Med.* Bd CXX, 1901, s. 17.
6 Friedlander. *Kongress f. inn. Med.*, 1897, p. 386.
7 Löwy. *Berlin. klin. Woch.*, 1896, n° 41.
8 Laqueur et Lœwenthal. *Zeit. f. diätet. u. phys. Therapie*, 1903, Bd VII, s. 211.

Grawitz admet que la contraction des capillaires produit une élévation de la pression sanguine et une issue de la sérosité du sang qui se répand dans les tissus; de sorte que le sang perdant de l'eau se concentre. L'effet contraire se produit dans la vaso-dilatation. Cette opinion est partagée par Limbeck et par Knöpfelmacher : il est certain que des échanges se font très rapidement entre le sang et les sérosités interstitielles ; ainsi, au cours même d'une saignée, l'eau des tissus pénètre déjà dans le sang pour aider à la réparation de sa masse primitive. Il est donc possible que, sous l'influence de la vaso-constriction ou de la vaso-dilatation, les échanges d'eau qui se font entre le sang et les tissus amènent soit une concentration, soit une dilution rapide du sang.

De ces phénomènes consécutifs à l'action de la température sur les vaisseaux, il faut rapprocher les modifications du sang qui se produisent sous des *influences psychiques* (Lloyd Jones) [1]. Grawitz attribue à une vaso-constriction réflexe produite par la *douleur* la concentration du sang observée chez les lapins opérés sans anesthésie.

C'est encore le réflexe vaso-constricteur qu'on peut invoquer pour expliquer l'augmentation des hématies que Chéron [2], Quiserne [3] ont notée immédiatement après les *injections sous-cutanées* de sérum artificiel, et que Widal a vu survenir aussitôt après une injection sous-cutanée de cacodylate de soude.

Inversement, c'est sans doute à la vaso-dilatation observée pendant la *fièvre* qu'on doit attribuer la dilution du sang que Stein [4] a noté chez les sujets fébricitants.

Enfin, c'est à des phénomènes du même ordre qu'il faut rattacher les variations globulaires dans le sang des doigts atteints d'*asphyxie locale*. Vaquez a vu dans un cas 4 500 000 globules dans les régions cyanosées et 3 980 000 au niveau des parties saines.

Vaquez [5] a observé aussi une augmentation du nombre des hématies

[1] Lloyd Jones. *Journ. of physiologie*, t. VIII, 1887.
[2] Chéron. *Académie des Sciences*, août 1895.
[3] Quiserne. Thèse de Paris, 1902.
[4] Stein. *Centralb. f. klin. Med.*, 1892, n° 23.
[5] Vaquez. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1897.

dans les vaisseaux de la peau, chez les *myxœdémateux* ayant des troubles circulatoires locaux.

On voit par là combien il est nécessaire, quand on recueille du sang pour faire une numération, de se mettre à l'abri des perturbations dues aux troubles vaso-moteurs, telles que peuvent en déterminer la compression, la position déclive d'un membre, la chaleur ou le froid.

Age. — Dans les conditions physiologiques, le nombre des globules rouges se modifie aux différents âges.

Au moment de la *naissance*, il y a une véritable hyperglobulie, qui tient sans doute à l'établissement brusque de l'exhalation pulmonaire et de l'évaporation cutanée, ainsi qu'au faible apport de liquides extérieurs ; le nouveau-né mange son sérum, suivant l'expression de Brouardel, et ainsi se produit une concentration relative du sang. Le nombre des globules, à la naissance, est en moyenne de 6 000 000 et va quelquefois jusqu'à 8 500 000, suivant Schiff[1].

Hayem a trouvé une moyenne de 5 368 000 ; pour lui le nombre des globules est en rapport avec le moment où a été faite la ligature du cordon ombilical : plus la ligature du cordon a été tardive, plus le nombre est considérable ; ainsi, pour 6 enfants chez qui le cordon a été lié immédiatement, la moyenne est de 5 087 000 ; pour 8 enfants, dont le cordon n'a été lié qu'après la cessation des battements, la moyenne est de 5 576 000.

D'après Lépine[2], Germond et Schlemmer[3], le lendemain de la naissance, il y a une augmentation considérable du nombre des hématies qui correspond à la perte du poids du corps.

Le maximum du nombre des hématies est atteint au 2e ou 3e jour; puis le nombre baisse progressivement dans les jours qui suivent ; vers le 6e jour, il commence à se rapprocher du chiffre normal des adultes qu'il atteint rapidement. Durant toute cette période, les fluctuations du chiffre des hématies sont très marquées d'un jour à l'autre ; le sang est en évolution ; suivant Hayem, un très grand

[1] Lépine. *Soc. de biologie*, 1876.
[2] Germond et Sclemmer.
[3] Schiff. *Zeit. f. Heilkunde*, Bd. XI, 1890.

nombre d'éléments nouveaux se produisent, de sorte que le diamètre moyen des globules est inversement proportionnel au nombre des globules ; quand il y a beaucoup de globules, ce sont surtout des éléments jeunes, de petite dimension.

Jusqu'à la *puberté*, le sang de la femme contiendrait un peu plus de globules rouges que le sang de l'homme ; après l'établissement des règles, le rapport se modifie (Stierlin). Suivant Schwinge [1], le nombre des hématies est plus faible chez la femme durant la période d'activité sexuelle ; après la ménopause il est égal à celui des hématies de l'homme (Schwinge).

Le nombre des globules rouges s'abaisse à l'âge *adulte.*

Chez les *vieillards*, il est le même que chez les adultes (Duperrié [2] et Cadet), ou légèrement inférieur (Sörensen) [3].

Parisot et Jeandelise [4] admettent que chez le vieillard la moyenne du nombre des hématies par millim. cube donne :

Pour l'homme	4 300 000
Pour la femme	3 400 000

Sörensen a résumé l'évolution du nombre des hématies dans le tableau suivant :

AGE	HOMMES
5 à 8 jours	5 769 500
5 ans	4 950 000
19 à 22 ans	5 600 000
25 à 30 ans	5 340 000
50 à 52 ans	5 137 000
82 ans	4 174 700

AGE	FEMMES
1 à 14 jours	5 560 000
2 à 20 ans	5 120 000
15 à 28 ans	4 820 000
41 à 61 ans	5 010 000

Races. — Le nombre des hématies paraît sensiblement le même

[1] Schwinge. *Pflugers Arch.*, 1898, p. 299.
[2] Duperrié. Thèse de Paris, 1878.
[3] Sörensen. *Deut. med. Woch.*, 1878, n° 25 ; et *Undersooger om Antallet of rode og hoive Blodlegemer*. Kopenhagen, 1876.
[4] Parisot et Jeandelise. *Congrès de Nancy*, 9-11 avril 1896.

dans toutes les races humaines (Hayem). Cependant Maurel admet que les habitants des pays chauds ont, en général, un peu moins d'hématies que les habitants des pays tempérés.

Alimentation. — L'influence de l'alimentation est diversement interprétée suivant les auteurs : le nombre des globules rouges augmenterait d'une façon passagère après le repas (Sörensen) ; il diminuerait au contraire (Vierordt [1], Duperrié, Reinert [2]).

En somme, l'alimentation, la boisson modifient peu l'équilibre hématique : Leichtenstern n'a pas vu de modification chez un sujet qui avait bu en trois jours 21 litres 5 d'eau; Schmaltz n'a vu qu'une très légère diminution de la densité, 45 minutes après l'ingestion de 4 litres de sérum artificiel.

Les études faites chez les jeûneurs, Cetti, Breithaupt, Succi, et chez les hystériques en état de sommeil prolongé, ont montré en général une augmentation du nombre des globules et de la quantité d'hémoglobine dans ces conditions ; il y a des variations passagères en rapport avec l'absorption d'eau. La reprise de l'alimentation est suivie inversement d'une diminution des globules et de l'hémoglobine.

Chez Breithaupt, Senator [3] a vu :

Avant le jeûne.........	4 953 000 hématies	107 p. 100 d'hémoglobine
Au 2e jour du jeûne...	5 150 000 —	114 p. 100 —
Au 6e jour du jeûne...	4 801 000 —	130 p. 100 —
Au 2e jour de nourriture	4 812 000 —	114 p. 100 —

Rousse et Wilder [4] ont vu que l'inanition produit, chez le lapin, une augmentation relative des hématies et de l'hémoglobine par concentration du sang ; si l'inanition entraîne rapidement la mort, on ne constate que l'augmentation ; si la mort ne survient que tardivement, à une première période d'hyperglobulie, succède une diminution du nombre des globules.

Menstruation. — Après la menstruation. le nombre des globules diminue légèrement, pour remonter rapidement à la normale.

[1] Vierordt. *Arch. f. phys. Heilkunde*, 1852, t. XI; et 1854, t. XIII.
[2] Reinert. *Die Zahlung d. Blutkörperchen.* Leipsig, 1891.
[3] Senator. *Charite Annalen*, 1885, XII, p. 317 ; et *Virchow's Arch.* Supp., t. CXXXI, 1893.
[4] Rousse et Wilder. *Arch. intern. de pharmacodynamie*, 1903, t. XI, 3 et 4.

Grossesse. — Pendant la grossesse, surtout à la fin, le nombre s'abaisse un peu chez les primipares, mais il ne change pas chez les multipares. La *lactation* n'abaisse le nombre des globules rouges que dans des conditions pathologiques [1].

Saisons. — Le chiffre des globules rouges est plus élevé en hiver qu'en été. Ainsi Malassez [2] a vu sur lui-même le nombre des globules qui était de 4 500 000 en hiver, descendre à 4 000 000 en été dans le milieu parisien. Il a montré à ce propos que les variations saisonnières pouvaient être imputées bien plus aux conditions d'existence différentes qu'à la saison elle-même; ainsi il a vu le nombre de ses globules rouges augmenter en été au bord de la mer ou à la campagne, lorsqu'il menait une vie physique active, tandis qu'au contraire, à la même époque et dans le même lieu, le nombre diminuait lorsqu'il restait au repos.

En outre, Malassez [3] a insisté sur les variations qui peuvent exister chez un même individu à l'état de santé ; le nombre des globules est à l'état de perpétuelle variation, et il suffit d'une ingestion de boissons, d'une transpiration, pour voir le nombre diminuer ou augmenter d'une façon légère et transitoire. L'équilibre a toujours tendance à se rétablir.

Climats. — Tropiques. — La pâleur du teint des Européens qui séjournent sous les tropiques a fait admettre par la plupart des médecins que le climat tropical est anémiant. Cependant les observations de Marestang en Nouvelle-Calédonie et à Taïti, de Eijkman, de Glogner, de Grijns ont montré que le nombre des globules du sang et la quantité d'hémoglobine sont plutôt augmentés par un séjour dans les pays chauds. Marestang a noté jusqu'à 6 758 000 hématies.

La pâleur du teint des Européens ne serait donc pas due à l'anémie; Ehrlich l'explique par une inégale répartition des globules dans les vaisseaux; V. der Scheer par une anémie des vaisseaux cutanés, le

[1] Reyne. Thèse Paris, 1881.
[2] Malassez. *Tribune médicale*, 22 janv. 1902.
[3] Malassez. *Société de Biologie*, 31 octobre 1874.

sang se logeant dans les vaisseaux profonds. Cependant, il n'en est pas toujours ainsi; il y a des cas où, même en l'absence de toute cause pathologique apparente, l'anémie est réelle.

Maurel [1] a observé sur lui-même que le chiffre de ses globules, qui était en France de 5 000 000, était tombé à 3 906 000, après un séjour de trois mois en Cochinchine, malgré la persistance d'un état de santé excellent. Il a vu en outre que chez les militaires qui n'ont subi l'atteinte d'aucune maladie, après un séjour de 6 à 32 mois à la Martinique, le nombre des globules rouges est augmenté; si le séjour se prolonge durant 5 à 15 ans, le nombre des globules diminue ensuite. Il explique ce phénomène par une adaptation de l'organisme au climat tropical, car de ses recherches, il résulte que les peuples des pays chauds ont un nombre d'hématies moindre que ceux des pays tempérés [2].

Plehn [3] a conclu, de ses recherches faites à Kamerun, que peu de temps après l'arrivée sous les tropiques, les européens présentaient un appauvrissement du sang en hémoglobine. Il retrouve dans les hématies des granulations basophiles qu'il interprète comme des hématozoaires et considère l'anémie des tropiques comme une forme larvée du paludisme

Grawitz admet aussi que cette anémie tropicale peut être due au paludisme, mais comme il a vu dans le sang de paludéens la dégénérescence granuleuse des hématies, il pense que les granulations basophiles ne représentent point des parasites, mais une altération des hématies. D'ailleurs, suivant lui, les températures élevées peuvent avoir pour résultat une dégénération des globules rouges. Chez des animaux exposés pendant un certain temps à une haute température, il a vu des lésions analogues. Il place des souris blanches dans une étuve à 35° et les habitue peu à peu à supporter une température de 45°; avec des précautions, il parvient à les conserver longtemps vivantes. Au bout de 8 jours, elles sont malades, leur sang est pâle et les globules rouges sont atteints de dégénérescence granuleuse. Plus tard, elles guérissent et leur sang se répare.

[1] Maurel. *Arch. de méd. navale*, nov. 1900, p. 25; et *Hématimétrie normale et pathologique des pays chauds*, 1885, Paris, Doin.
[2] Maurel. *Congrès de Nancy*, 6 août 1886. Sect. d'anthropologie.
[3] Plehn. *Deut. med. Woch.*, 1899, n° 28.

Climats froids et humides. — Les expériences de Löwenthal, qui a exposé des cobayes à de mauvaises conditions atmosphériques, montrent que le froid et l'humidité exercent une action nocive sur les hématies et y produisent des granulations basophiles.

Climat maritime. — Marestang [1] a constaté l'augmentation des hématies chez les recrues de la marine après un voyage de 3 mois 1/2 en mer.

Climats polaires. — D'après Flügge, Rubner, les hommes qui voyagent ou habitent dans les climats polaires deviennent pâles, anémiques, déprimés, quand la nuit polaire commence. Cette anémie serait due à la privation de la lumière solaire, qui est aussi utile pour le développement du sang et de l'hémoglobine des animaux que pour la chlorophylle des végétaux.

Des observations et des expériences nouvelles n'ont point confirmé cette opinion. L'expédition polaire de Nansen a montré que, si les conditions hygiéniques restent bonnes, s'il n'y a pas de scorbut, la nuit polaire, même durant plusieurs mois, ne modifie pas le sang. Schönenberger dit que les chevaux qui ont travaillé constamment durant 10 à 24 ans dans les mines, sans revoir le jour, ne sont pas anémiés. En outre, Schönenberger [2] a soustrait des lapins à la lumière, soit en leur fermant les paupières, soit en les faisant vivre dans des caves pendant 30 à 40 jours : il a obtenu ainsi une concentration du sang. Il en conclut que les adultes peuvent supporter la privation de lumière sans devenir hypoglobuliques.

Il n'en est pas de même pour les individus jeunes, en voie de développement, chez qui l'absence de lumière arrête la croissance et produit l'anémie.

Altitude. — L'*altitude*, probablement par l'intermédiaire de l'état de la pression atmosphérique, a sur la composition du sang une influence très grande ; les recherches de Paul Bert [3] ont attiré pour la première fois l'attention sur ce sujet en 1882.

[1] Marestang. *Arch. de méd. navale*, 1889, p. 401 ; — Eykmann. *Virchow's Arch.*, Bd. CXXV — Glogner. *ibid.* — Grijns. *ibid.* Bd. CXXXIX, p. 97.

[2] Schönenberger. Inaug. Dissert., Berlin, 1898.

[3] P. Bert. *Académie des sciences*, 1882.

Cette question très importante pour la physiologie, la pathologie et la thérapeutique, a été très étudiée dans ces dernières années. Des recherches de Viault[1], faites sur les Cordilières, des études de Mercier[2], Egger[3], Wolff[4], Köppe[5], Jaruntowski et Schrœder[6], Miescher[7], Kundig[8], Voornveld[9], Campbell et Hoagland[10], etc., il résulte que lorsqu'un individu sain se transporte à une altitude supérieure, le nombre de ses globules rouges augmente.

Cette augmentation est très rapide. Mercier a constaté chez sa fille, 5 heures après son arrivée à Arosa, une augmentation de 790 000 hématies par millimètre cube. Dans la suite, l'augmentation se poursuit, mais moins rapidement. En 10 ou 15 jours, le chiffre globulaire est fortement accru, mais le maximum n'est atteint que tardivement au bout de cinq ou six mois (Mercier). A ce moment, le sujet acclimaté possède un nombre de globules rouges, identique suivant certains auteurs, légèrement inférieur suivant d'autres, au nombre des globules d'un individu né dans la montagne et accoutumé à y vivre.

Mais cette hyperglobulie n'est pas définitive ; quand le sujet acclimaté aux hauteurs, redescend dans la plaine, il reprend rapidement le chiffre des globules qu'il avait antérieurement. Ainsi Mercier, dont le nombre des hématies était à Arosa de 7 100 000, étant descendu à Bâle, ne comptait plus le lendemain matin que 6 160 000.

L'augmentation du nombre des globules rouges est d'autant plus considérable que l'altitude est plus grande. Déjà un très petit changement d'altitude suffit à modifier le nombre des globules rouges. L'augmentation du chiffre globulaire peut être figurée par une courbe, qui s'élève à mesure que l'altitude augmente, assez régulièrement jusqu'à 1800 mètres, et beaucoup moins rapidement ensuite.

[1] Viault. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1890, p. 917.
[2] Mercier. *Arch. de physiologie*, oct. 1894.
[3] Egger. *XIIe Kongress f. inn. Medicin.*, Wiesbaden, 1893, p. 262.
[4] Wolff. *Ueb. den Einfluss der Gebirgsklimas auf den gesunden und Kranken*, Wiesbaden, 1895.
[5] Köppe. *Münch. med. Woch.*, 1893, p. 904.
[6] Jaruntowski et Schrœder. *Münch. med. Woch.*, 1894, n° 48.
[7] Miescher. *Corresp. Bl. f. Schweizer Aerzte*, XXIII, 1893, n° 24.
[8] Kundig. *Corresp. Bl. f. Schweizer Aerzte*, 1897, n° 1.
[9] H. v. Voornveld. Das Blut im Hochgebirge, *Arch. f. d. gesam. Physiol.*, XCII, p. 1, 1902.
[10] Campbell et Hoagland. *Am. J. of med. sciences*, nov. 1901.

Le tableau suivant de Köppe donne un aperçu des hyperglobulies produites par l'altitude.

AUTEURS	LOCALITÉ	ALTITUDE	CHIFFRE MOYEN D'HÉMATIES
Laache.	Christiana.	0	4 974 000
Schaper.	Göttingen.	148	5 225 000
Reinert.	Tübingen.	314	5 322 000
Stierlin.	Zurich.	412	5 752 000
Köppe.	Auerbach.	400-500	5 748 000
Köppe.	Reiboldsgrün.	700	5 970 000
Kündig.	Davos	1 560	6 551 000
Egger.	Arosa.	1 800	7 000 000
Viault.	Cordilières.	4 392	8 000 000

L'hémoglobine n'augmente pas dans les mêmes proportions que le nombre des hématies. Kündig a vu la quantité d'hémoglobine s'élever lentement et n'être proportionnelle au nombre des hématies qu'au bout de trois semaines.

Zuntz et Schumburg [1], sur le mont Rosa à 2800 m., ont vu la densité diminuer ; de 1062-65 à Berlin, elle s'est abaissée à 1052-56 au mont Rosa.

Suivant Viault, le sujet qui s'acclimate aux grandes altitudes a un grand nombre de petits globules dans le sang ; le sujet déjà acclimaté a des globules de dimensions normales.

Dans ces derniers temps, on a étudié l'hyperglobulie qui se produit chez des sujets portés très rapidement à une grande altitude au cours d'une ascension en ballon. Dans ces conditions, le chiffre des globules s'élève progressivement et rapidement, atteint un maximum qui se produit au moment ou l'altitude est le plus considérable, puis redescend progressivement pour revenir à la normale lorsque

[1] Schumburg et Zuntz. *Arch. f. d. ges. Physiologie*, Bd. LXIII, 1896.

les aéronautes sont redescendus à terre. L'hémoglobine s'élève puis s'abaisse proportionnellement au nombre des globules rouges. Les chiffres traduisant l'augmentation du nombre des globules sont très variables suivant les auteurs : Gaule aurait vu les hématies augmenter de 63 p. 100 au cours d'une ascension à 4500 mètres. Ce chiffre nous paraît sujet à caution quand on le met en regard des observations très précises qui ont été faites récemment : au cours d'ascension à 4000-5000 mètres, Bensaude [1] n'a vu les hématies augmenter que dans la proportion de 4 à 6 p. 100 ; Jolly [2] de 12 p. 100.

Mécanisme de l'hyperglobulie. — Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer cette hyperglobulie.

1° Gottstein [3] a prétendu que l'hyperglobulie des hauteurs résultait d'une *erreur de technique* ; les dimensions de la chambre du compte-globules de Thoma-Zeiss augmenterait parce que la lamelle ne serait plus aussi fortement appliquée par la pression atmosphérique ; et il en résulterait une erreur dans la numération qui ferait croire à une hyperglobulie.

2° *Concentration par évaporation.* — Certains auteurs (Grawitz, Bunge, Malassez, Abderhalden [4]), pensent qu'il n'y a pas d'augmentation réelle du nombre des globules rouges, mais seulement une augmentation apparente due à la concentration du sang, conséquence de l'évaporation plus considérable à laquelle est soumis l'organisme dans les hauteurs où l'air est raréfié. Grawitz a noté en effet la même hyperglobulie chez des animaux qu'il faisait vivre dans un air raréfié. Il a constaté, à la suite de plusieurs expériences sur lui-même et d'observations chez des sujets atteints de tachypnée hystérique, que l'accélération de la respiration augmentait l'exhalation de vapeur d'eau par les voies respiratoires et concentrait le sang ; il pense qu'il en est de même chez les sujets transportés dans les hauteurs dont la respiration s'accélère.

Les expériences ont montré que les animaux transportés à une grande hauteur en ballon perdent du poids par évaporation ; mais

[1] Bensaude. *Soc. de biologie*, nov. 1901.
[2] Jolly. *Soc. de biologie*, nov. 1901.
[3] Gottstein et Schröder. *Berlin. klin. Woch*, 1900, N° 27.
[4] Abderhalden. *Zeit. f. Hygiene*, XLIII, p. 443, 1902.

la variation du poids n'est pas proportionnelle à la variation du nombre des globules, puisque redescendus à terre, les animaux ne retrouvent pas complètement leur poids primitif, tandis que le chiffre de globules rouges redevient ce qu'il était avant l'ascension.

Schumburg et Zuntz font remarquer que si l'hyperglobulie était due uniquement à une concentration du sang par évaporation, l'individu dont le chiffre de globules s'élève de 5 millions à 7 millions, à cause de l'altitude, devrait subir par évaporation une perte de sérum et corrélativement une perte de poids extrêmement considérable, de plusieurs kilogrammes, ce que les pesées ne constatent pas. Linossier pense aussi que la concentration du sang par évaporation est insuffisante à expliquer une augmentation d'hémoglobine de 30 °/₀ qui a été constatée au cours d'une ascension en ballon ; car il faudrait admettre que le sang a perdu en peu de temps plus d'un litre d'eau, ce qui n'est guère vraisemblable.

3° *Répartition inégale dans les vaisseaux sanguins.* — Schumburg et Zuntz croient aussi que l'hyperglobulie n'est que relative, mais ils l'expliquent par une répartition inégale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins. Déjà Cohnstein et Zuntz avaient montré que le nombre des globules contenus dans les capillaires se modifie avec l'état de dilatation ou de resserrement du vaisseau et avec la rapidité du cours du sang ; or, dans les hauteurs, beaucoup de conditions telles que l'éclairage intense, l'abaissement de température, les efforts musculaires, l'activité de la respiration, se réunissent pour agir sur les vaisseaux et sur le cours du sang. Löwy admet la même théorie.

Les expériences d'Armand Delille et Mayer[1], faites sur des cobayes transportés à des grandes altitudes ont montré, en effet, que lorsque l'hyperglobulie se produit, elle ne s'observe que dans le sang des vaisseaux périphériques et jamais dans les vaisseaux centraux.

Par contre, Egger avait constaté, chez des animaux, que l'hyperglobulie produite par l'altitude, existait aussi bien dans les gros vaisseaux que dans les capillaires.

4° *Répartition différente, puis hypergénèse et augmentation réelle.* — Ehrlich et Lazarus admettent un double processus : il se pro-

[1] Armand-Delille et A. Mayer. *Soc. de biologie*, 25 oct. 1902.

duirait d'abord une hyperglobulie, due à des différences dans la répartition globulaire ; plus tard seulement, se produirait une augmentation réelle et persistante du nombre des globules.

La plupart des auteurs admettent en effet l'augmentation réelle du nombre des globules rouges par l'altitude, mais ils ne s'entendent pas sur le mécanisme de cette hyperglobulie.

Köppe pense que, dans le phénomène de l'hyperglobulie qui accompagne l'acclimatement aux altitudes, deux processus distincts se manifestent successivement dans le sang.

L'augmentation première du nombre des globules rouges dans les vaisseaux est dû à la division directe des hématies dans la circulation. Déjà, quelques heures après l'arrivée à Reiboldsgrün, il voyait en effet le nombre des globules rouges s'élever et trouvait dans le sang des poïkilocytes et des microcytes en assez grand nombre. Mais il n'y a pas, suivant lui, accroissement du volume total des globules, ni de la quantité d'hémoglobine à cette période.

A ce premier processus d'adaptation rapide aux nouvelles conditions physiologiques, par division directe des globules, succède un second processus, qui consiste dans une hypergénèse véritable de globules rouges. Il y a alors, en même temps, augmentation du volume total des globules et de la quantité d'hémoglobine ; les poïkilocytes et les microcytes disparaissent de la circulation.

Les expériences récentes, faites au cours des ascensions en ballon, ne sont pas en faveur de la théorie de Köppe. Pour ce qui est de la division des globules sans hypergénèse, Jolly, Bensaude, etc., n'ont pas observé de poïkilocytes et de microcytes dans le sang, bien que l'hyperglobulie se soit produite d'une façon extrêmement rapide. Jolly et Reymond[1], d'autre part, ont vu qu'il y avait simultanément augmentation de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges, ce qui prouve bien que l'augmentation du nombre des globules rouges n'est pas due à la seule division des globules déjà existants dans le sang, et ne peut être expliquée que par une répartition globulaire différente dans les vaisseaux ou par une hypergénèse hématique.

Les expériences de Quiserne sont en faveur de la théorie de l'hy-

[1] Reymond. *Soc. de biologie*, 23 nov. 1901.

pergénèse. Elles ont montré que les organes hématopoïétiques jouent un rôle dans la production de l'hyperglobulie des altitudes : quatre lapins dont deux avaient subi la splénectomie, ont été transportés à une altitude de 1500 mètres ; au bout de 9 jours, tous présentaient de l'hyperglobulie, mais celle-ci était plus faible chez les deux lapins privés de rate : l'hyperglobulie paraît donc résulter d'une hypergénèse hématique à laquelle prend part la rate[1].

Grawitz combat vivement la théorie de l'hyperglobulie par hypergénèse. Il s'appuie sur ce que : 1° l'on ne voit pas d'hématies nucléées dans le sang ; 2° les microcytes n'indiquent pas des hématies jeunes ; 3° il n'y a pas augmentation corrélative d'hémoglobine ; 4° quand le sujet redescend dans la plaine, le nombre de ses hématies diminue très rapidement et sans aucun trouble pathologique, ce qui n'aurait pas lieu si l'hyperglobulie était réelle et due à une hyperproduction d'hématies. Schröder et Meisser combattent aussi la théorie de l'hypergénèse.

Causes de l'hyperglobulie. — Que l'augmentation du nombre des globules rouges soit due à la division directe des globules préexistant dans le sang, ou bien à une hypergénèse réelle, le résultat est le même : la surface respiratoire offerte par les globules rouges du sang est augmentée, et l'organisme peut ainsi lutter contre l'anoxémie due à la raréfaction de l'oxygène dans les hauteurs.

C'est là un fait d'adaptation physiologique aux conditions nouvelles (basses pressions atmosphériques), dans lesquelles se trouve placé l'individu transporté à de grandes altitudes.

Sellier[2] en réalisant expérimentalement les conditions atmosphériques des altitudes, est arrivé à conclure que la faible tension de l'oxygène dans l'atmosphère est la condition principale qui diminue la quantité de gaz fixé par le sang. Si le nombre des globules rouges augmente, la quantité d'oxygène fixé peut être la même que dans le milieu atmosphérique normal.

[1] Il faut en rapprocher les constatations faites par E. Weil dans deux cas de cyanose congénitale où, ainsi que nous le dirons plus loin, on observe également de l'hyperglobulie ; cet auteur a vu dans les organes hématopoïétiques, en particulier dans le thymus, des cellules vasoformatives en nombre plus considérable que normalement.

[2] Sellier. *Assoc. française pour l'avancement des sciences*, Bordeaux, 9 août 1895.

En somme, l'hyperglobulie des altitudes serait un phénomène compensateur, ayant pour but de maintenir constante l'absorption d'oxygène par le sang. Hallion et Tissot[1], au cours d'expériences en ballon, ont même vu que la quantité d'oxygène fixé par le sang augmente dans les hauteurs.

Nous verrons dans la suite que toutes les conditions pathologiques qui entravent l'hématose aboutissent de même à une hyperglobulie. Ce processus représente donc une véritable réaction de défense de l'organisme contre l'anoxémie.

Augmentation de la pression atmosphérique. — Inversement à ce qui se produit dans les grandes altitudes où l'air est raréfié, l'excès de pression atmosphérique diminue le nombre des globules rouges.

Doyon et Morel[2] ont soumis des animaux à un séjour dans l'air comprimé et ont vu qu'au bout de 21 jours le nombre des globules rouges avait diminué de plus d'un tiers.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Les conditions pathologiques modifient diversement le nombre des globules rouges. Les unes produisent une augmentation, les autres une diminution du nombre des globules rouges. Nous aurons donc à étudier les *hyperglobulies* et les *hypoglobulies*.

§ Ier. — Hyperglobulies.

A. — HYPERGLOBULIE PAR CONCENTRATION DU SANG

L'hyperglobulie s'observe à la suite de *déperditions aqueuses* abondantes qui amènent une concentration du sang : transpiration, diurèse, action des purgatifs, diarrhée cholériforme.

Purgatifs. — Brouardel a montré le premier que les purgatifs pro-

[1] Hallion et Tissot. *Soc. de biol.*, 30 nov. 1901.
[2] Doyon et Morel. Action de la pression sur la composition du sang, *Lyon médical*, 21 juillet 1902.

duisent une concentration du sang et une hyperglobulie. Hay[1] trouva une augmentation de près de 2 millions d'hématies une heure et demie après l'administration d'une forte dose de sel de Glauber; l'augmentation débuta après quelques minutes et le sang revint à son état primitif au bout de 4 heures. Plus la solution était concentrée, plus l'effet était marqué. Mais quand on avait obtenu une certaine concentration du sang, une nouvelle purgation ne produisait plus d'effet.

De même, Grawitz a vu que l'administration de 15 grammes de sel d'Epsom dans 50 cc. d'eau augmentait la densité du sang ; l'augmentation débute après 5 minutes, et atteint son maximum après 42 minutes. Le sel marin a une action encore plus marquée.

Diarrhées aiguës. — Les diarrhées aiguës produisent une hyperglobulie passagère, tandis que les diarrhées chroniques amènent une hypoglobulie progressive. Dans les maladies aiguës avec diarrhée, comme la dysenterie, la fièvre typhoïde, l'hypoglobulie peut être masquée au début par la concentration du sang due à la déperdition de sérum.

Choléra. — Le choléra produit le plus haut degré de concentration du sang, en même temps qu'une diminution considérable de la masse sanguine. A la phase algide, le nombre des hématies atteint, suivant Hayem, 6 200 000 et même 8 000 000 ; cette hyperglobulie est rapide ; elle débute dès la 3e heure. Dans un cas, on a vu le chiffre des hématies s'élever à 7 662 000 en un jour. Il est rare de noter une hypoglobulie.

On n'a pas observé en général d'altérations des hématies ; pourtant Nicati[2], dans les formes hémorragiques et ictériques, a vu des globules rouges dépourvus d'hémoglobine, et souvent des leucocytes pigmentés.

Sudation. — La plupart des auteurs ont noté une augmentation du nombre des globules rouges après les sudations abondantes pro-

[1] Hay. *J. of anat. a. physiol.*, 1882, p. 430.
[2] Nicati. *Marseille méd.*, 1884, p. 684.

voquées par des bains d'air chaud, de vapeur, d'eau chaude, ou par un exercice violent (Malassez [1], Knöpfelmacher [2], Löwy [3], Friedländer [4]). L'hyperglobulie, ainsi produite, s'accompagne d'une augmentation de la densité du sang et de la quantité d'hémoglobine. Cependant les résultats sont parfois discordants, ce qui peut tenir à la variété des procédés employés pour provoquer la sudation. Krebs et Mayer [5] ont obtenu une concentration du sang après les bains d'air chaud, mais plutôt une dilution après les bains d'eau chaude.

Constantin, Quiserne ont observé la polyglobulie chez des tuberculeux ayant des sueurs profuses.

Polyurie. — Hayem, Reyne ont observé la polyglobulie à la fin des maladies aiguës au moment de la crise urinaire.

Intoxication phosphorée. — C'est sans doute en concentrant le sang par le moyen des vomissements abondants, que l'intoxication phosphorée produit un hyperglobulie; en effet, l'hyperglobulie n'apparait que quand les vomissements se produisent. On a trouvé dans ces cas 6 800 000 (Badt) [6], 5 150 000 (Grawitz) globules rouges, et même plus encore (Taussig [7], V. Jaksch, Limbeck).

Épanchements séreux. — Les épanchements séreux, comme l'ascite des cirrhotiques, ont tendance à concentrer le sang. On trouve souvent, dans des cirrhoses avancées avec ascite abondante, 4 500 000 à 5 000 000 hématies et plus de 65 °/₀ d'hémoglobine. Cet état du sang contraste avec l'aspect ochrodermique des malades.

La ponction d'une ascite augmente encore le nombre des hématies. Limbeck, après extraction de 18 litres de liquide, vit le nombre des hématies s'élever, en un jour, de 3 280 000 à 5 160 000; trois jours après, il était retombé à 3 540 000. Osterspey a eu un résultat analogue. A la suite d'une ponction d'ascite de 7 litres chez un

[1] Malassez. *Gazette méd. de Paris*, 1874, p. 573.
[2] Knöpfelmacher. *Wiener klin. Woch.*, 1893.
[3] Löwy. *Berlin. klin. Woch.*, 1896, n° 41.
[4] Friedlander. *XV Kongress f. innere med.*, 1897.
[5] Krebs et Mayer. Blutbefund bei Schwitz proceduren. *Zeit. f. diät. u. phys. Therapie*, 1903, t. VI, p. 371.
[6] Badt. Inaug. Dissert., Berlin, 1891.
[7] Taussig. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, Bd XXX. H. 3-4.

cirrhotique, Gilbert et Garnier ont vu le chiffre des globules rouges monter de 5 781 000 à 7 300 000, en l'espace de 24 heures.

B. — HYPERGLOBULIE PAR ANOXÉMIE

L'hyperglobulie s'observe dans un certain nombre de cas où il y a une difficulté permanente à l'accomplissement de l'hématose[1]. Cette difficulté peut tenir à une entrave de la circulation pulmonaire ou bien à une insuffisance de l'apport de l'air dans le poumon.

1° *Par entrave de la circulation pulmonaire.*

1° **Cardiopathies congénitales.** — L'hyperglobulie signalée incidemment par Krehl[2] dans un cas de cardiopathie congénitale, a été mise surtout en lumière par les travaux de Vaquez[3], qui rapprocha cette hyperglobulie et les symptômes qui l'accompagnent de l'hyperglobulie des altitudes. Les observations de Marie, Rendu, Hayem[4], Variot[5], Richardière[6], Gibson[7], Testi[8], Sikora, Duflocq et Jomier, E. Weil[9], etc., ont établi d'une façon précise l'existence de l'hyperglobulie chez les sujets atteints de cardiopathie congénitale.

L'hyperglobulie ne s'observe que dans les cas où la cardiopathie détermine de la cyanose ; cependant les deux symptômes ne sont pas intimement liés l'un à l'autre ; Vaquez rapporte des observations de cyanose congénitale sans hyperglobulie.

Le nombre des globules rouges est en général considérable ; il dépasse d'ordinaire 6 000 000 et peut atteindre les chiffres de 9 130 000, comme dans un cas de Vaquez, de 8 570 000, comme dans un cas de Bureau, et de 9 440 000, comme dans un cas de

[1] Constantin. Thèse de Paris, 1898.
[2] Krehl. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1889.
[3] Vaquez. Cyanose avec hyperglobulie. *Bulletin médical*, mai 1892.
[4] Hayem. *Soc. méd. des hôpitaux*, 18 janv. 1895 et juin 1895.
[5] Variot. *Soc. méd. des hôpitaux*, 25 janv. 1895.
[6] Richardière. *Union médicale*, 1895.
[7] Gibson. *Lancet*, janvier 1895.
[8] Testi. *Gaz. des hôpitaux de Milan*, 1895.
[9] E. Weil. *Soc. de biologie*, 29 juin 1901.

Banholzer [1]. Récemment Townsend [2] a même rapporté trois cas où le nombre des hématies variait de 5600000 à 11800000.

L'hyperglobulie est généralement en rapport avec le degré de la cyanose ; peu marquée dans les formes de cyanose légère, considérable dans les cas de cyanose intense.

L'hyperglobulie est un symptôme relativement tardif dans l'évolution des cardiopathies congénitales, ou du moins ce n'est qu'à une époque avancée de l'évolution de la maladie, qu'on observe les hyperglobulies considérables que nous avons signalées.

Les observations de Vaquez, de Bureau, de Marie [3], de Sikora, de Duflocq et Jomier, offrent des exemples d'hyperglobulie à marche rapide. Dans le cas rapporté par Vaquez, le nombre des globules rouges passait de 8 900 000 le 2 janvier 1893, à 9 130 000 le 16 avril, quelques jours avant la mort du malade. Bureau a rapporté un cas où la progression est encore plus nette : une jeune fille, cyanotique depuis l'enfance, était parvenue jusqu'à l'âge de quinze ans sans présenter d'autres troubles que de la dyspnée d'effort ; à cette époque, elle fut obligée, à la suite de vertiges, d'entrer à l'hôpital; l'examen du sang, le 20 novembre 1893, montra 5500 000 globules rouges ; le 28 mai 1894, le chiffre était de 6 160 000 ; en juin, 8 570 000. Dans le cas de Sikora [4], le chiffre des globules s'est élevé en quatre ans de 5800000 à 8000000.

L'hyperglobulie ne suit pas une marche régulièrement progressive depuis le moment où la cyanose apparaît ; l'augmentation procède par poussées, pouvant coïncider avec des fatigues qui déterminent un surmenage du cœur. Elle est peu marquée ou fait défaut tant que les oxydations s'accomplissent d'une façon suffisante dans l'organisme ; mais, que l'obstacle à l'hématose s'accroisse, l'hyperglobulie apparaîtra.

L'hyperglobulie progressive, bien qu'elle représente un processus de compensation, prend donc, ainsi que l'ont montré Vaquez et Quiserne, une signification pronostique défavorable. Dans

[1] Banholzer. *Centralbl. f. innere Med.*, 1894, n° 23.
[2] Townsend. *Boston med. Surg. J.*, T. CXLII, p. 426.
[3] Marie. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1895.
[4] Mathieu et Sikora. *Bulletin médical*, 1899.

toutes les observations où elle a été notée, la mort a suivi rapidement l'accroissement excessif du nombre des globules. Il est curieux de rapprocher ce fait d'une observation de même ordre tirée de l'étude de la leucocytose dans les infections : nous verrons, en effet, que l'hyperleucocytose excessive, bien loin d'entraîner un bon pronostic, comme on pourrait le croire *a priori*, comporte, au contraire, un pronostic fâcheux comme étant l'indice d'une infection d'intensité excessive qui sollicite des efforts réactionnels violents de la part de l'organisme.

2° **Cardiopathies acquises.** — *a*) La plupart des auteurs qui ont étudié le sang des cardiaques atteints d'asystolie chronique avec cyanose ont noté la concentration du sang et l'*hyperglobulie*. (Malassez, Nasse, Naunyn[1], Tœnissen[2], Bamberger[3], Lichtheim[4], Reinert[5].

Généralement, l'hyperglobulie n'excède pas 6 000 000; mais dans quelques cas avec cyanose, on a trouvé 7 et même 8 millions. En même temps, la quantité d'hémoglobine augmente et devient supérieure à la normale, ainsi que Hénocque, Vaquez[6], M. Labbé l'ont noté dans quelques cas.

L'hyperglobulie de la cyanose congénitale et des cardiopathies acquises, à l'inverse de l'hyperglobulie physiologique des altitudes, s'accompagne en général d'une augmentation du diamètre des globules. Dans certaines observations de cyanose légère sans hyperglobulie, Vaquez a même noté une augmentation considérable du diamètre moyen des hématies, qui dans un cas atteignait 8,49 μ.

Il s'agit donc bien ici d'une véritable *hyperglobulie* puisqu'il y a à la fois augmentation du nombre et du diamètre des globules et de la quantité d'hémoglobine, tandis que chez les individus transportés à de grandes altitudes, l'augmentation du nombre des globules coïncidant avec la diminution de leur diamètre et l'abaissement du taux

1 Naunyn. *Corresp. Blatt f. Schweizer Aerzte*, 1872, p. 300.
2 Tœnissen. In. Diss. Erlangen, 1881.
3 Bamberger. *Wien. klin. Woch.* 1888, n° 1.
4 Lichtheim. 7e *congrès de médecine int.*, 1889.
5 Reinert. *Münch. med. Woch.*, 1895, n° 15.
6 Vaquez et Quiserne. De la polyglobulie progressive comme signe pronostique dans les cyanoses congénitales. *Soc. de biologie*, 12 juillet 1992.

de l'hémoglobine, méritait plutôt d'être désigné sous le terme de *polyglobulie* ainsi que l'a fait remarquer Quiserne.

b) Cependant il n'en est pas toujours ainsi. On peut trouver, au contraire, de l'*hypoglobulie* chez les cardiaques; et même certains auteurs considèrent l'hypoglobulie comme plus fréquente que l'hyperglobulie (Leichtenstern, Oertel [1], Oppenheimer [2], Stintzing et Gumprecht [3]). Généralement le chiffre des globules ne tombe guère au-dessous de 4 000 000. De ces observations, il faut rapprocher les constatations de M. Labbé qui a vu la quantité d'hémoglobine totale (oxygénée et réduite), dans le sang des cardiaques, être le plus souvent en proportion inférieure à la normale.

Suivant Schneider [4], Limbeck, Grawitz, Reinert, Hayem, les lésions mitrales mènent en général à l'hyperglobulie, l'insuffisance aortique à l'hypoglobulie.

D'ailleurs il y a des exceptions nombreuses aux règles ci-dessus, tenant à ce que des conditions multiples et combinées différemment dans chaque cas interviennent pour produire l'hyperglobulie ou l'hypoglobulie.

On ne peut donc établir une formule générale du sang des cardiaques, ni même une formule en rapport avec la nature de la cardiopathie. La formule est surtout influencée par l'évolution de la cardiopathie et par les accidents qui la traversent, de sorte que chez un même malade, on peut trouver des états différents du sang, suivant le moment où on l'examine.

Grawitz distingue trois états différents du sang, en rapport avec les périodes de la cardiopathie et surtout avec le degré de compensation de la lésion :

1° Quand les lésions valvulaires sont complètement compensées par l'hypertrophie du cœur et qu'il n'y a aucune autre affection, l'état du sang n'est nullement influencé par la cardiopathie.

2° Quand la cardiopathie cesse d'être compensée, que le cœur faiblit et qu'apparaissent la tachycardie et la dyspnée, on observe des modifications du sang en rapport avec l'affaiblissement du cœur.

[1] Œrtel. *Deut. Arch. f. klin med.*, t. L, p. 293.
[2] Oppenheimer. *Deut. med. Woch.*, 1889, n° 42.
[3] Stintzing u. Gumprecht. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, t. LIII, p. 465.
[4] Schneider. In. Dissert., Berlin, 1888.

La densité et le résidu sec du sang diminuent, surtout dans les veines et les capillaires superficiels. Le nombre des globules rouges diminue, mais leur volume et leur contenu en hémoglobine ne change pas. Le sérum sanguin devient plus aqueux ; c'est lui qui subit les principales modifications.

Grawitz attribue ces modifications à l'abaissement de la pression vasculaire, suivie de la dilatation des capillaires et du passage de la sérosité des tissus dans le sang. L'oligurie est un phénomène concomitant qui résulte des mêmes facteurs ; elle n'est pas la cause de la rétention d'eau dans le sang et de l'hypoglobulie.

3° Quand il y a asystolie chronique avec dyspnée, cyanose et œdèmes, les changements dans le sang sont plus complexes.

Le sang perd de l'eau, se concentre et paraît plus riche en hématies. La concentration est plus forte dans les capillaires que dans les veines. Cette conception est opposée à celle de Œrtel qui, se basant sur les expériences de Cohnheim (ligature veineuse chez une grenouille curarisée), croit au contraire que le sang est plus concentré dans les veines.

Grawitz attribue ce fait au passage de la sérosité du sang dans les tissus, au niveau des capillaires où le sang stagne ; mais il pense aussi que l'augmentation de l'exhalation pulmonaire, résultant de la stase circulatoire pulmonaire et de la dyspnée, ainsi que l'augmentation de l'évaporation cutanée, peuvent jouer un rôle dans la concentration du sang.

Quand l'équilibre de pression s'est établi entre les capillaires et les tissus, une faiblesse nouvelle du cœur peut être suivie d'un hydrémie temporaire.

En même temps, le sérum devient moins concentré, ce qui parait en rapport avec la rétention générale de l'eau dans l'organisme et la dilution de toutes les sérosités.

Piotrowski, Askanazy ont contrôlé les recherches de Grawitz et sont arrivés aux mêmes conclusions.

Les conclusions de Grawitz ne sont pas acceptées dans leur ensemble par tous les auteurs. Le problème est très complexe. Assurément il faut faire une part importante dans la production de l'état du sang des cardiopathies aux conditions de pression cardia-

que, de réaction vaso-motrice, de stase veineuse qui peuvent modifier la concentration du sang. Mais il faut aussi tenir compte des échanges osmotiques qui se font entre le sang et les tissus et qui, suivant le sens dans lequel ils s'exécutent, peuvent produire un hyper ou une hypoglobulie, par concentration ou par dilution du sang.

Loeper[1] a montré que la production d'œdèmes abondants ou d'épanchements séreux chez les cardiaques peut amener une concentration du sang et une hyperglobulie, tandis que la résorption

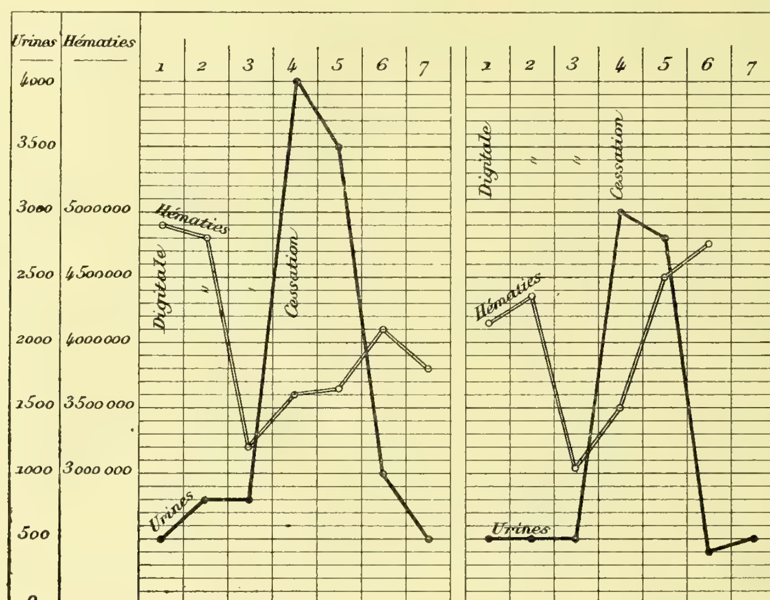


Fig. 64. — Asystolie mitrale œdémateuse. Crise urinaire précédée et accompagnée d'une hypoglobulie manifeste (Loeper).

rapide de ces mêmes œdèmes ou épanchements, à la période critique des asystolies, produit au contraire une dilution du sang et une hypoglobulie. C'est ainsi que si on examine le sang des asystoliques avec œdèmes au moment où se produit la crise urinaire et où les œdèmes se résorbent, on voit se produire de rapides modifications dues à ce que le liquide d'œdème retenu dans les tissus, avant d'être éliminé par les urines, repasse dans le sang, et le dilue. La dilution sanguine précède de peu l'apparition de la polyurie ;

[1] Loeper. *Soc. de Biologie*, 22 nov. 1902; et thèse de Paris, 1903.

elle est souvent très considérable : Loeper a vu dans ces cas le nombre des hématies baisser de 1 à 2 millions par millim. cube.

Par ce mécanisme, les diurétiques, les diaphorétiques, les purgatifs, les toniques du cœur peuvent avoir une influence sur l'état du sang.

Les conditions physiques et mécaniques amenant des dilutions ou des concentrations du sang ne sont pas les seules, et il faut sans doute, avec Naunyn, P. Marie, Reinert, etc., admettre aussi une hypergénèse de globules rouges, qui intervient comme un processus compensateur, destiné à augmenter la surface respiratoire offerte à l'absorption de l'oxygène, dans les cas ou l'hématose est incomplète et où se produit la cyanose.

Ainsi s'explique que l'hyperglobulie va généralement de pair avec la cyanose dans les cardiopathies ; il n'y a cependant pas lieu d'établir entre ces deux symptômes une relation de cause à effet ; l'un et l'autre ne sont que la traduction de l'anoxémie, l'hyperglobulie étant un véritable processus de défense destiné à lutter contre l'insuffisance de l'hématose qui se traduit cliniquement par la cyanose.

Cette hyperglobulie parait due à un hyperactivité des organes hématopoïétiques : E. Weil[1], dans deux cas de cyanose congénitale, a vu dans les organes hématopoïétiques, en particulier dans le thymus, des cellules vaso formatives en nombre plus considérable que normalement.

2° *Par gêne de la respiration.*

L'hyperglobulie s'observe encore dans certains cas où il existe un obstacle mécanique à la pénétration de l'air dans les alvéoles.

1° **Insuffisance respiratoire d'origine nasale.** — Il serait intéressant de voir le nombre des globules rouges chez des individus présentant de l'insuffisance respiratoire d'origine nasale due à des végétations adénoïdes, des déformations de la cloison nasale, ou de l'hypertrophie de la muqueuse.

[1] E. Weil. Lésions des organes hématopoïétiques dans la cyanose chron, *Soc. de biologie*, 1901.

2° **Par obstacle laryngobronchopulmonaire.** — Quiserne [1] a rapporté trois observations de *sténose laryngée* d'origine tuberculeuse avec hyperglobulie. Il s'agissait d'hyperglobulie légère, le nombre des globules ne dépassait pas 5 000 000 ; un tel chiffre peut être considéré comme caractérisant une hyperglobulie relative chez des malades atteints d'une affection anémiante (tuberculose pulmonaire avancée avec amaigrissement considérable). Dans un cas, d'ailleurs, où la trachéotomie fut pratiquée, la richesse globulaire diminua et le malade, qui avait 4 470 000 globules rouges avant la trachéotomie, n'en présentait plus que 3 650 000 après l'opération.

Marcel Labbé [2] a observé également l'hyperglobulie chez quelques sujets, atteints d'affections du larynx faisant obstacle à l'hématose. Chez un malade atteint de cancer de l'œsophage et du larynx avec dyspnée, malgré la cachexie profonde produite par le néoplasme et l'inanition, il y avait 4 960 000 globules rouges et 14 p. 100 d'oxyhémoglobine. Chez une jeune fille atteinte de tuberculose pulmonaire au premier degré et de syphilis du larynx, portant depuis un an une canule trop étroite, et sujette à une dyspnée continuelle entrecoupée d'accès, il y avait 4 836 000 hématies avec 16 p. 100 d'hémoglobine totale. Chez les sujets qui ont subi, dans l'enfance, la trachéotomie pour le croup, et qui conservent, de ce fait, un rétrécissement relatif du larynx, on trouve souvent une forte proportion de globules rouges, malgré la tuberculose pulmonaire qui se développe si fréquemment chez eux, ainsi que l'a établi Landouzy : ainsi, une jeune fille de 62 ans, trachéotomisée dans l'enfance et atteinte de tuberculose au début, avait 6 107 000 hématies et 10 p. 100 d'oxyhémoglobine ; un jeune homme de 20 ans, dans les mêmes conditions, avait 4 960 000 globules rouges et 15 p. 100 d'oxyhémoglobine. Cette hyperglobulie faisait, au contraire, défaut chez un sujet de 38 ans ayant subi, à 21 ans, la cricotrachéotomie pour un corps étranger du larynx et chez qui les fonctions laryngées étaient parfaites.

Le rôle de l'obstacle laryngé dans la production de l'hyperglobulie peut d'ailleurs être démontré *expérimentalement*. Vaquez, Sellier [3]

[1] Quiserne. *Des polyglobulies*, thèse Paris, 1902.
[2] Marcel Labbé. *Soc. de biologie*, 17 janv. 1903.
[3] Sellier. Thèse de Bordeaux, 1895.

ont vu apparaître l'hyperglobulie après compression de la trachée chez les animaux. Jollyet et Sellier [1], en plaçant une poule dans un état d'asphyxie subaiguë, par rétrécissement de la trachée, ont vu le nombre des globules passer, en 36 heures, de 3 069 000 à 3 617 000. Ils ont démontré que c'est bien la diminution de tension de l'oxygène dans l'air inspiré qui provoque l'hyperglobulie.

Cette hyperglobulie disparaît avec la gêne respiratoire. Ainsi, Quiserne comprime la trachée d'animaux et produit de l'asphyxie et de l'hyperglobulie ; quand il fait cesser la compression, le nombre des globules rouges diminue. Quiserne a noté l'hyperglobulie dans plusieurs cas de sténose laryngée chez des tuberculeux ; ici, la trachéotomie a fait diminuer l'hyperglobulie.

Auscher et Lapicque [2], en pratiquant un pneumothorax aseptique sur un chien, ont vu le nombre des globules passer, en 20 jours, de 5 336 000 à 6 480 000 et la proportion de fer de 0,35 à 0,45.

L'hyperglobulie ne s'observe pas d'une façon régulière dans les affections pulmonaires, comme la phtisie fibreuse et l'emphysème, qui diminuent considérablement le champ de l'hématose. C'est qu'il faut tenir compte ici d'un certain nombre de conditions pathologiques, comme la nutrition insuffisante, la cirrhose hépatique, la néphrite, la gastrite chronique, etc., qui sont capables de donner de l'anémie et, par conséquent, de masquer l'hyperglobulie.

Dans un cas de *phtisie fibreuse*, avec cyanose chronique, nous n'avons trouvé que 4 000 000 de globules. Dans un cas de dilatation bronchique, avec cyanose chronique, état asphyxique du sang et ostéopathie hypertrophiante pneumonique, il n'y avait que 5 456 000 globules rouges, avec 8,5 p. 100 d'oxyhémoglobine et un proportion assez forte d'hémoglobine réduite.

Chez les *emphysémateux*, dans l'intervalle des attaques de dyspnée quand la cyanose fait défaut, on trouve souvent de l'hypoglobulie. Lorsque la cyanose devient chronique, Peiper [3], Grawitz [4] ont noté de l'hyperglobulie et une augmentation de la densité du sang. Cependant dans les cas de Leichtenstern, la concentration était

[1] Jollyet et Sellier. *Soc. de biologie*, 28 mars 1895.
[2] Auscher et Lapicque. *Soc. de biol.*, 25 mars 1895.
[3] Peiper. *Centrabl. f. klin. Med.*, 1891, p. 217.
[4] Grawitz. *Charite Anna'en*, t. XIX, p. 154,

insuffisante pour masquer l'anémie, et le chiffre de l'hémoglobine était abaissé chez des malades ayant de la cyanose, des œdèmes et de l'asystolie.

Pendant les crises dyspnéiques avec cyanose, le sang est plus concentré, et la proportion d'hémoglobine réduite augmente.

C. — CYANOSE INTERMITTENTE.

L'hyperglobulie a encore été observée dans deux cas de cyanose intermittente de cause inconnue, rapportés l'un par Lenoble, l'autre par Vaquez [1] ; dans l'observation de Lenoble [2], où l'hyperglobulie fut légère (5 828 000), l'altération du sang pouvait être attribuée à un toxémie légère et fugace.

D. — SPLÉNOMÉGALIE AVEC CYANOSE CHRONIQUE.

Dans ces dernières années, Rendu et Widal [3] ont attiré l'attention sur un syndrome clinique caractérisé par l'association de l'hyperglobulie et de la cyanose avec augmentation énorme de la rate ; la splénomégalie était due à une tuberculose de la rate.

Il s'agissait d'un syndrôme analogue dans une observation publiée antérieurement par Vaquez, ayant trait à un malade présentant de la cyanose avec hyperglobulie considérable (8 450 000) ; dans une observation de Moutard Martin et Lefas [4] où la cyanose faisait défaut ; dans une observation de Türck [5] où la cyanose et l'hyperglobulie (9 150 000) étaient associés à une splénomégalie non tuberculeuse.

Il est encore prématuré de vouloir établir une corrélation précise entre la splénomégalie et l'hyperglobulie. Vaquez a émis l'hypothèse que l'hyperglobulie pouvait tenir à un réveil des fonctions hématopoïétiques de la rate ; l'examen histologique de la rate dans le cas de Rendu et Widal, qui a révélé plutôt des lésions destructives, ne plaide pas pour cette hypothèse. Lefas et Bender [6], qui ont déterminé de l'hyperglobulie par inoculation de tuberculose atténuée

[1] Vaquez. *Soc. de biologie*, 1892.
[2] Lenoble. Thèse de Paris, 1898.
[3] Rendu et Widal, *Soc. méd. des hôpitaux*, 1899.
[4] Moutard Martin et Lefas. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1899.
[5] Turck. *Wiener klin. Woch.*, 3 avril 1902.
[6] Lefas et Bender. *Soc. de Biologie*, 28 juin 1902 ; et Lefas, thèse de Paris, 1903.

dans la rate des chiens, pensent que l'augmentation du nombre des hématies est due principalement à un réveil de l'activité de la moelle osseuse.

Il faut en rapprocher l'hyperglobulie, observée par Milian, dans un cas de lymphome tuberculeux.

E. — INTOXICATIONS

Diabète. — Le nombre des globules rouges et la quantité d'hémoglobine sont, chez les diabétiques, généralement élevés ; ils peuvent même dépasser la normale. Ce caractère persiste même chez les diabétiques amaigris, tuberculeux. Dans le cas de James [1], le nombre des hématies variait de 4 460 000 à 6 730 000.

Il est probable que cette hyperglobulie relative est due à une concentration du sang par la diurèse excessive et l'apport insuffisant d'eau. Il y aurait donc, en même temps, diminution de la masse du sang ou oligémie et, par conséquent, anémie véritable malgré l'hyperglobulie.

Dans le coma diabétique, l'hyperglobulie est plus marquée encore ; Grawitz a trouvé 6 400 000, Habershon [2] 6 640 000, et Ewing 6 800 000 hématies. La dyspnée, la cyanose peuvent entrer en ligne dans les facteurs de l'hyperglobulie.

Intoxication thyroïdienne. — Lépine [3] a signalé une hyperglobulie passagère, durant deux à trois jours, chez les animaux (chèvre, chien) soumis à l'ingestion ou à l'injection de produits thyroïdiens.

Intoxication par le gaz d'éclairage. — C'est à la stase veineuse qu'on a attribué les hyperglobulies observées par Munzer et Palma et par Limbeck dans 3 cas d'intoxication par le gaz d'éclairage.

§ II. — Hypoglobulies.

Presque tout état pathologique s'accompagne d'une diminution plus ou moins considérable du nombre des hématies.

Le chiffre globulaire qui marque le commencement de l'hypoglo-

[1] JAMES. *Edinb. med. J.* 1896, t. LXII, p. 93.
[2] HABERSHON. *St Barthol. hosp. Rep.*, 1890, p. 152.
[3] J. LÉPINE. *Soc. de biologie*, 22 nov. 1902.

bulie n'est pas absolument déterminé ; quand le nombre des globules est inférieur de 1 million au nombre normal, on peut dire qu'il y a hypoglobulie. Elle devient intense quand le chiffre des hématies tombe à 3 millions ou 2 millions. Elle est extrême quand ce chiffre devient inférieur à 1 million. On l'a vu tomber dans l'anémie pernicieuse progressive à 300 000, à 143 000 même (Quincke).

A. — HÉMORRAGIES.

Il faut distinguer les hémorragies abondantes *qui se font en une fois* ou ne se reproduisent que peu, et les hémorragies qui se *répètent indéfiniment à petites doses*. Les premières sont suivies d'une hypoglobulie aiguë et d'une réparation rapide du sang ; les secondes entraînent une hypoglobulie chronique, progressive ; et les organes hématopoïétiques, épuisés par la répétition des hémorragies, deviennent impuissants à réparer les pertes sanguines.

I. **Hémorragies uniques.** — Résistance aux pertes sanguines. — Les auteurs ne sont pas d'accord sur la quantité de sang qu'un individu peut perdre sans succomber ; cette quantité dépend, d'ailleurs, de bien des conditions.

Chez l'*homme*, suivant Immermann [1], une perte de sang équivalant à la moitié de la masse totale du sang est toujours mortelle. Suivant Hayem, la guérison est possible quand la perte de sang n'excède pas le $\frac{1}{18}$ du poids du corps ; il cite un cas d'hémorragie post-partum, entraînant un abaissement du nombre des hématies à 11 p. 100 du taux normal, qui fut suivi de guérison. Béhier a vu la survie après une hémorragie qui avait abaissé les globules rouges à 19 p. 100 du chiffre normal. Laache a rapporté quelques cas analogues.

La résistance n'est pas la même pour tous les *animaux*. Chez le *chien*, la guérison est possible après une hémorragie, quand la perte de sang n'excède pas :

D'après Hayem	4,33 à 5,55	p. 100 du poids du corps
— Kireef	4,3 à 7,3	p. 100 —
— Maydel	5,48 à 6,57	p. 100 —

[1] Immermann, Anämie, *in Ziemssen's Handb. d. spez. Path.*, t. XIII, I, p. 275.

Suivant Schram, une perte de sang de 4,58 p. 100 est toujours curable, de 5,4 p. 100 est quelquefois mortelle, de 5,44 p. 100 est toujours fatale.

Chez le *lapin*, la guérison est possible après une perte de sang équivalente à 3 p. 100 du poids du corps.

La résistance aux pertes sanguines dépend aussi beaucoup de la *rapidité* avec laquelle elles se sont produites. Ainsi, suivant Béchamp et Huhnerfauth, des chiens peuvent survivre à une perte de sang équivalente à 3 ou 4 p. 100 du poids du corps, c'est-à-dire à 30 ou 40 p. 100 du volume total du sang, si cette perte a été graduelle ; tandis qu'ils succombent après une perte sanguine moins importante, si elle a été rapide. L'homme adulte meurt toujours s'il perd 50 p. 100 du volume total de son sang ; mais il peut résister à une perte plus abondante, si elle s'est faite lentement.

Les *enfants* sont moins résistants aux hémorragies que les adultes. Les *femmes* résistent mieux que les hommes, bien que leur sang se répare plus lentement.

Evolution de l'hypoglobulie. — L'hypoglobulie aiguë post-hémorragique a été bien étudiée cliniquement et expérimentalement par Vierordt[1], Malassez, Lépine, Hayem, Buntzen[2], Jolly, etc.

Dés que l'hémorragie s'est produite, le plasma interstitiel se porte des tissus vers le sang pour aider le sang à reprendre sa masse primitive ; il en résulte une *dilution du sang* et une *hypoglobulie.*

Comment la sérosité passe-t-elle des tissus dans le sang? On admet en général, que c'est grâce à des échanges osmotiques. Mais pour Grawitz, les expériences de Schreiber et Hagenberg[3], qui n'ont pas trouvé de modification de la concentration moléculaire du sang après une saignée, rendent cette interprétation douteuse. Grawitz admet plutôt qu'il se produit des phénomènes vaso-moteurs, une dilatation des capillaires qui exerce une sorte d'aspiration sur le plasma interstitiel ; on sait en effet qu'après les hémorragies il y a des phénomènes vaso-moteurs assez accusés, des sueurs, etc.

[1] Vierordt. Beitr. z. Phys. d. Blutes, *Arch. f. phys. Heilk.*, 1854, p. 409.
[2] Buntzen. *Virchow's Hirsch's Jahresber.*, 1879, I, p. 125.
[3] Schreiber u. Hagenberg. *Centralbl. f. Stoffwechs., u. Verdauungskr.*, 1901, n° 11.

Quoiqu'il en soit, ce rétablissement de la *masse du sang* est extrêmement important pour la vie ; c'est le premier phénomène qui se produit après une hémorragie.

La dilution du sang porte non seulement sur le sang total, mais aussi sur le plasma qui est plus riche en eau et plus pauvre en matières solides qu'à l'état normal : c'est, à proprement parler, une forme hydrémique de l'anémie (Grawitz).

Le *nombre des globules rouges* s'abaisse d'autant plus que la perte de sang a été plus abondante.

L'*hémoglobine* diminue en même temps que le nombre des globules rouges. Après une hémorragie unique et peu abondante, la *valeur globulaire* ne change pas; mais après une hémorragie considérable ou des hémorragies répétées, l'hémoglobine diminue plus que les globules et met plus longtemps à se réparer de sorte que la valeur globulaire s'abaisse.

Suivant Otto, l'hémoglobine diminue plus que les hématies, d'où abaissement de la valeur globulaire. Suivant Laache, elle diminue dans les mêmes proportions. Ce qui pourrait expliquer en partie l'abaissement de la valeur globulaire, c'est qu'avec certains hémoglobinomètres, ainsi que Biernacki l'a fait remarquer, on obtient pour une même quantité d'hémoglobine des chiffres moins forts quand l'hémoglobine est dans une solution très aqueuse que quand elle est dans une solution riche en albumine; or, le plasma dilué après une hémorragie représente bien une solution aqueuse.

Köppe explique l'abaissement de la valeur globulaire par la formation de microcytes dus à la division directe des hématies ; Grawitz n'admet pas cette division.

L'évolution de l'hypoglobulie varie avec la *nature de l'animal* atteint d'hémorragie et avec l'*abondance de la perte sanguine*.

Chez les *petits animaux*, comme le lapin, l'hypoglobulie se produit presque immédiatement après l'hémorragie, son maximum est atteint en quelques heures et la réparation est très rapide aussi. Une très petite perte de sang est complètement réparée au bout de 2 à 5 jours. Après une perte de sang équivalente à 1-3 p. 100 du poids du corps, la réparation est complète en 5 à 14 jours (Lyon). Si l'hémorragie a été plus lente et la perte sanguine plus abondante (3 à 4

p. 100), le maximum de l'hypoglobulie est atteint en l'espace de 1 à 9 jours ; la guérison est complète en 14 à 30 jours (Huhnerfauth).

Chez les *grands animaux*, comme l'homme, le chien, l'hypoglobulie n'apparaît pas immédiatement. Il faut, suivant Limbeck, 35-40 minutes pour qu'on puisse la constater après une hémorragie modérée. Elle n'atteint pas du premier coup son maximum, mais augmente après la cessation de l'hémorragie. Le maximum n'est atteint qu'après un laps de temps qui est en moyenne de 3 à 4 jours et qui varie de 1 à 11 jours (Da Costa). Ce temps est d'autant plus grand que l'hémorragie a été plus abondante.

Cette diminution progressive du nombre des hématies peut être due, soit à ce que la dilution sanguine par la lymphe interstitielle n'est pas complète du premier coup, soit à ce que les globules rouges continuent à se détruire après l'hémorragie : Chanel a montré en effet que la résistance globulaire était diminuée après une hémorragie ; Ehrlich pense que la modification considérable apportée dans la concentration moléculaire du plasma par sa dilution peut être cause de la dissolution globulaire ; mais les recherches de Loeper que nous avons citées plus haut ont montré la fixité de la concentration du sérum et de sa teneur en chlorure de sodium après les pertes sanguines.

Régénération du sang. — La durée de la réparation sanguine dépend de l'abondance de l'hémorragie, de l'*âge* et de l'*état* de l'individu qui a subi la perte de sang, de la *nourriture* qu'on lui donne et du *traitement* qu'on lui fait subir.

La réparation globulaire, *chez le chien* anémié par saignée, est généralement complète en l'espace de 19 à 34 jours (Lyon).

Plus la perte de sang a été considérable, plus la diminution globulaire est grande et plus la réparation est lente : ainsi Malassez a vu que chez le chien, une perte de sang équivalente à 1 p. 100 du poids du corps entraîne une diminution globulaire de 10 p. 100 ; l'hypoglobulie s'établit en un jour et commence à se réparer après une semaine. Une perte équivalente à 2 à 4 p. 100 du poids du corps entraîne une diminution globulaire de 20 à 40 p. 100 qui se produit en 2 à 4 jours et met 2 à 4 semaines à se réparer.

Chez l'homme, les faits, troublés par des conditions pathologiques, ont une évolution moins régulière [1].

Des expériences et observations de Huhnerfauth [2], Lyon [3], Otto [4], Köppe [5], Viola et Jona [6], il résulte qu'une hémorragie unique amène une diminution proportionnellement moins considérable dans le nombre des globules rouges que dans le volume du sang.

D'un grand nombre d'observations, prises chez des sujets opérés à la clinique de Mikulicz et ayant subi une perte sanguine par le fait de l'opération chirurgicale, Bierfreund [7] a conclu que, dans les cas non compliqués, la régénération est complète en 4 semaines si l'hémorragie a produit une perte d'hémoglobine de 25 p. 100, en 3 semaines si la perte n'a été que de 20 p. 100, en 2 à 8 jours si elle n'a été que de 5 p. 100.

La régénération du sang atteint son maximum de rapidité chez les hommes de 20 à 40 ans ; elle est toujours plus rapide chez les hommes que chez les femmes, chez les adultes que chez les enfants ou les vieillards

Après une hémorragie amenant une perte d'hémoglobine, le pourcentage minimum d'hémoglobine et la réparation consécutive sont atteints d'autant plus lentement que la perte de sang a été plus forte.

PERTE EN HÉMOGLOBINE.	POURCENTAGE MINIMUM D'HÉMOGLOBINE APRÈS :	RÉPARATION APRÈS :
10-15 p. 100.	3,5 jours.	12,7 jours.
16-20 —	5,8 —	17,9 —
21-25 —	6,5 —	20,3 —
26 —	9,6 —	27 —

Bierfreund admet qu'une perte de plus de 30 p. 100 d'hémoglobine, après une opération, est toujours mortelle.

Les sujets sains guérissent complètement si la perte de sang qu'ils ont éprouvée a été modérée ; même, après de petites hémorragies, comme celles de la saignée, le nombre des globules rouges peut être

[1] Jolly. *Arch. de méd. expériment.*, juillet 1901.
[2] Huhnerfauth. *Virchow's Archiv*, t. LXXVI, p. 310.
[3] Lyon. *Virchow's Archiv*, t. LXXXIV, p. 207.
[4] Otto. *Pfluger's Archiv*, t. XXXVI, p. 57.
[5] Köppe. *Münch. med. Woch.*, 1895, p. 904.
[6] Viola et Jona. *Arch. de physiol.*, janv. 1895.
[7] Bierfreund. *Langenbeck's Archiv*, 1890-91, p. 1.

plus considérable qu'auparavant, par suite d'une stimulation des fonctions de la moëlle osseuse.

Les injections de sérum artificiel ou les transfusions sanguines hâtent la régénération. Otto [1], Hall et Eubank [2] ont montré expérimentalement, chez des animaux saignés et traités par des injections de sérum artificiel, que la régénération bien stimulée peut amener une véritable hyperglobulie.

Baumann [3] a recherché l'influence de l'administration de préparations martiales et arsenicales sur la composition du sang après d'abondantes hémorragies. On enlevait d'abord, par une saignée, le tiers ou le quart du sang de l'animal, puis huit jours après, on étudiait la composition du sang des animaux traités et non traités. Il a vu ainsi que le meilleur traitement était représenté par l'association de l'arsenic et du fer inorganique.

Le tableau suivant permet de saisir l'influence du traitement. Les chiffres sont établis en représentant par 100 le chiffre du sang d'un chien normal.

	HÉMORRAGIE SEULE	FER INORG.	FER ORGAN.	AS.	AS + FER INORGAN.
Hémoglobine	79	101	89	81	94
Hématies	89	77	86	88	100
Coloration	89	130	103	92	94
Leucocytes	41	136	213	86	83
Volume des hématies	89	89	86	85	94
Vitesse de coagulation	55	64	55	53	63

En résumé, à la suite des hémorragies, le sang passe par *trois phases* successives :

1° Abaissement progressif du nombre des globules et de la quan-

[1] OTTO. *Pfluger's Archiv.* 1885, p. 57.
[2] HALL et EUBANK. *Journal of experim. med.*, 1896, p. 656.
[3] BAUMANN. Effets des hémorragies sur la composition du sang avec ou sans traitement. *J. of physiology*, 1903, p. 18, XXIX.

tité d'hémoglobine, l'abaissement de celle-ci étant parfois plus considérable relativement ; valeur globulaire conservée ou diminuée ;

2° Réparation des globules rouges, plus rapide que celle de l'hémoglobine ; d'où abaissement progressif de la valeur globulaire ;

3° Les globules rouges, revenus à la normale, cessent d'augmenter, parfois même, ils ont atteint un maximum supérieur au chiffre normal et ils diminuent ensuite. L'hémoglobine augmente progressivement et la valeur globulaire se relève jusqu'à l'unité.

Processus histologique de la régénération hématique. — Les phénomènes histologiques, accompagnant la rénovation sanguine après les hémorragies, ont été interprétés différemment par les hématologistes : pour Hayem, la réparation se fait surtout au moyen des *hématoblastes* ; pour Ehrlich et la plupart des hématologistes, elle se fait par l'intermédiaire des *hématies nucléées.*

1° *Réparation par les hématoblastes.* — Hayem a vu, après les pertes de sang menstruelles, après les hémorragies accidentelles survenues chez un sujet sain (hémorragies post-partum, hémorragies de l'ulcère de l'estomac), le nombre des hématoblastes augmenter ; cette augmentation des hématoblastes débute aussitôt après la cessation de l'hémorragie. Elle est considérable ; les hématoblastes peuvent former dans le sang de gros amas. Très rapidement, au bout de 24 heures en moyenne, une augmentation du nombre des globules rouges lui fait suite ; ces globules rouges sont des éléments jeunes inachevés, de petit volume et peu riches en hémoglobine. L'hyperleucocytose accompagne souvent la réparation hématique.

Après les maladies aiguës terminées par guérison, la réparation se fait de même : on voit se produire d'abord une *crise hématoblastique* ; puis on voit apparaître dans le sang une forte proportion de petits globules jeunes, pauvres en hémoglobine, tandis que le taux des hématoblastes redevient normal.

Lorsque les hémorragies se répètent, ou que la maladie anémiante prend une évolution chronique, la réparation du sang ne se fait qu'incomplètement et lentement : les hématoblastes augmentent, grossissent, sans se transformer en globules rouges ; les formes globulaires jeunes, inachevées, persistent dans le sang.

C'est aussi dans ces cas qu'on voit apparaître des hématies

nucléées au début de la réparation sanguine ; mais le nombre en est toujours très faible. Hayem pense que le passage des hématies nucléées dans la circulation sanguine est plus en rapport avec la déglobulisation destructive progressive, qu'avec la réparation hématique. En effet, on les voit surtout dans les anémies graves et dans la leucémie.

2° *Réparation par les hématies nucléées.* — Ehrlich, Jolly et la plupart des hématologistes décrivent et interprètent autrement les phénomènes qui se produisent dans le sang après une hémorragie.

L'augmentation du nombre des globules rouges, d'abord très rapide, se ralentit dans la suite. On peut penser que la première augmentation est due à une division des globules rouges préexistants dans le sang, ayant pour but de lutter contre l'anoxémie par une augmentation de la surface respiratoire, suivant un processus déjà étudié à propos de l'hyperglobulie des altitudes et des cardiopathies. L'augmentation ultérieure est due, par contre, à une hypergenèse de globules rouges.

Les phénomènes histologiques, observés dans le sang durant sa réparation, concordent bien avec ces hypothèses.

Au début, les globules rouges sont très irréguliers, très déformés, on voit un grand nombre de poïkilocytes, ce qui cadrerait bien avec l'idée d'une division des globules dans le sang.

Le diamètre moyen des globules est notablement augmenté pendant les premiers jours ; le diamètre des globules est très irrégulier ; il y a dans le sang un plus grand nombre de petits et de grands globules qu'à l'état normal ; mais l'augmentation porte principalement sur les globules géants. Plus tard, le diamètre moyen des globules diminue et revient peu à peu à la normale.

Il n'y a pas de formes de transition entre les plaquettes sanguines et les globules nains ; ceux-ci paraissent plutôt dériver de la division des globules rouges, des poïkilocytes.

Le nombre des plaquettes sanguines est augmenté ; mais ce fait peut s'expliquer par la destruction hématique consécutive à l'hémorragie, si l'on admet que les plaquettes dérivent du protoplasma des globules blancs ou des globules rouges.

Les globules rouges présentent souvent une réaction polychromatophile.

Des globules rouges nucléés apparaissent d'une façon constante, suivant Ehrlich, et parfois en proportion notable (6,5 p. 100 globules blancs dans un cas de Jolly), dès le début de la réparation sanguine ; ils diminuent ensuite progressivement et disparaissent du sang après une semaine. Ces globules rouges nucléés sont principalement des normoblastes, mais il y a aussi quelques mégaloblastes auxquels il ne faudrait pas accorder la signification pronostique fâcheuse que leur a attribué Ehrlich.

Dawson [1], chez des chiens soumis à des saignées, n'a pas trouvé de relation entre le nombre des hématies nucléées et la rapidité de la régénération sanguine.

Suivant Zenoni, le passage des hématies nucléées dans la circulation est le résultat d'un phénomène mécanique ; elles sont pour ainsi dire attirées de la moelle dans les vaisseaux, par suite du courant qui s'établit après une hémorragie ; aussi les voit-on passer en grand nombre après une perte de sang abondante, et même après une perte modérée si elle s'est effectuée rapidement ; au contraire, elles manquent après des hémorragies mêmes plus abondantes qui se sont produites lentement.

Rôle de la moelle osseuse. — La réaction normoblastique et la coïncidence d'une hyperleucocytose polynucléaire avec les phénomènes de réparation sanguine post-hémorragique, même dans les cas où il n'y a pas d'infection, sont les principaux arguments qui plaident pour le rôle de la moelle osseuse dans la rénovation sanguine.

Les *recherches expérimentales* de Van der Stricht, de Dominici, ont mis en évidence cette réaction myéloïde, chez les animaux anémiés par des saignées répétées. Dominici a montré que le tissu myéloïde subissait une hypergénèse dans les régions où il est normalement en activité comme la moelle des épiphyses ; qu'il se régénérait dans les zones où il était déjà entré en régression, comme la moelle de la diaphyse du fémur ; en même temps, il se fait une hypergénèse des éléments lymphoïdes dans la moelle des os. Enfin, certains organes comme la rate, où le tissu myéloïde a disparu chez l'adulte, entrent en réaction myéloïde après les hémorragies et concourent à la rénovation hématique.

[1] Dawson. *American Journ. of physiol.*, 1900, p. 2.

Dans la moelle du lapin saigné, toutes les variétés de globules rouges sont en pleine activité. Ils se multiplient par division directe et indirecte, et les karyokinèses sont particulièrement abondantes (Bizzozero). Les microblastes, normoblastes et mégaloblastes donnent naissance à des globules rouges adultes de toutes dimensions. Il y a un grand nombre d'hématies polychromatophiles qui représentent des hématies jeunes, incomplètement et hâtivement formées, suivant la théorie de Gabritchewski, de Dominici, d'Engel.

Les mégakaryocytes, les myélocytes basophiles, neutrophiles, éosinophiles sont en très grande quantité dans la rate et se transforment activement en polynucléaires.

En résumé, chez les sujets sains, le sang se répare avec une grande activité et une grande rapidité, après une perte sanguine modérée ; la saignée est un des meilleurs moyens pour exciter l'hématopoïèse.

Chez l'homme, le processus est vraisemblablement identique. Neumann admet que la moelle osseuse des adultes atteints d'affection hémorragipare passe à l'état de moelle rouge. Dominici pense également qu'il se fait une réaction de la moelle.

Cependant il n'en est pas toujours ainsi ; chez une femme qui avait succombé à des métrorrhagies, Ehrlich n'a pas observé de réaction myéloïde dans le sang durant la vie et a trouvé après la mort une moelle jaune. Denys, Bizzozero pensent que la réaction myéloïde est rare.

II. **Hémorragies répétées.** — Si les pertes de sang, même peu abondantes, se répètent fréquemment, il s'établit bientôt une anémie chronique plus ou moins grave. C'est ce qui arrive après des épistaxis répétées, des hémoptysies, des hémorragies de la peau et des muqueuses, les épanchements hémorragiques des séreuses, les métrorrhagies, les pertes sanguines par hémorroïdes, les hémorragies liées à une ulcération gastrique ou intestinale, à des ankylostomes, etc.

La gravité de l'anémie dépend de la répétition des hémorragies plus encore que de leur abondance. Herrick[1] a bien montré que des

[1] Herrick. *Journal Am. med. assoc.*, 27 sept. 1902.

hémorroïdes, saignant d'une façon en apparence insignifiante, mais continue, pouvaient produire une anémie progressive extrême, qui ne guérissait que par l'ablation chirurgicale des hémorroïdes. On a plus d'une fois découvert dans un ulcère de l'estomac, latent, mais saignant, la cause d'une anémie grave. On conçoit, en effet, que s'il n'y a pas entre les pertes sanguines successives, un intervalle suffisant pour permettre la réparation hématique, l'anémie doit être progressive.

L'intensité de l'anémie dépend aussi beaucoup du terrain sur lequel elle survient. Il y a des individus qui supportent très bien des pertes de sang répétées durant longtemps et pour qui ces pertes de sang paraissent plutôt favorables ; tels certains hémorroïdaires; tels les pléthoriques que l'on saignait autrefois. Lazarus cite l'exemple d'un médecin russe, dont la santé était peu affectée malgré des pertes de sang par hémoptysies, équivalentes à quatre fois la masse totale du sang, survenues en l'espace de quelques mois.

Ces individus paraissent se comporter comme les animaux sains : ainsi Quincke a pu, en l'espace de 4 à 5 mois, enlever à des chiens, par saignées successives, une quantité de sang équivalente à deux fois celle contenue dans le corps, sans les anémier.

Il y a, par contre, des sujets que les pertes de sang anémient plus fortement ; ce sont surtout ceux chez lesquels une maladie chronique entrave la réparation hématique.

Cest ce qui arrive pour les cirrhotiques ayant des hémorragies intestinales répétées, pour les sujets atteints d'ulcère gastrique entravant l'alimentation, pour les femmes atteintes de métrorrhagies par fibrome utérin en même temps que d'une autre maladie, etc.

Dans ces anémies hémorragiques, le sang subit une dilution excessive ; le sérum lui-même est très dilué, très aqueux ; son résidu sec et sa densité sont très abaissés.

Le nombre des globules rouges diminue dans des proportions extrêmement variables, jusqu'à tomber au-dessous de 1 million. La déglobulisation n'est pas régulièrement progressive. Il y a des variations en rapport avec les tentatives de régénération sanguine dans l'intervalle des hémorragies.

La quantité d'hémoglobine est en général très diminuée ; la valeur globulaire est au-dessous de l'unité ; souvent même très basse.

Les globules rouges sont très altérés ; il y a des poïkilocytes, des microcytes et des macrocytes, des polychromatophiles, des hématies nucléées (normoblastes et même mégaloblastes).

Le nombre des leucocytes est variable ; dans les premiers temps, les hémorragies nouvelles sont suivies d'une réaction leucocytaire avec polynucléose ; plus tard celle-ci fait défaut et le nombre des leucocytes s'abaisse.

Dans quelques cas, on peut observer le syndrome hématologique de l'anémie pernicieuse progressive ; mais le plus souvent ces anémies mènent à la mort sans que se constituent les caractères de l'anémie pernicieuse : la valeur globulaire reste basse et la réaction mégaloblastique fait défaut.

Ainsi, chez un cirrhotique ayant des hémorragies intestinales répétées, nous avons vu le nombre des globules rouges passer de 1 488 000 à 2 449 000, puis à 1 984 000, avec 3 p. 100, 4,5 p. 100 et 3 p. 100 d'oxyhémoglobine, ce qui donne des valeurs globulaires progressivement décroissantes de 0,69, 0,63 et 0,53. Les globules rouges étaient très altérés, mais il n'y avait pas d'hématies nucléées. Les globules blancs ont passé de 1 000 à 5 500 et 9 000, avec polynucléose relative au début.

Herrick cite, entre autre cas, une anémie hémorroïdaire avec 2 184 000 hématies, 0,19 d'hémoglobine, une valeur globulaire de 0,44, des hématies très altérées, quelques rares normoblastes et mégaloblastes, 4 200 leucocytes dont 45 p. 100 de polynucléaires.

Les anémies hémorragiques, même très graves, peuvent guérir si on en fait disparaître la cause ; il y a donc un grand intérêt à savoir la découvrir. Les chances de guérison sont d'autant plus faibles et la réparation du sang d'autant plus lente que l'anémie est de date plus ancienne.

Les formes hémorragiques de l'ulcère de l'estomac peuvent mener à une anémie grave, à type pernicieux progressif, comme dans un cas de Grawitz, où la densité du sang était tombée à 1025, le nombre des érythrocytes à 400 000, où les hématies étaient très altérées, polychromatophiles, et où les normoblastes et mégaloblastes étaient assez abondants, avec hyperleucocytose polynucléaire. Dans quelques cas pourtant, les malades, malgré leur apparence anémique, n'ont pas

d'hypoglobulie ; peut-être y a-t-il chez eux une diminution de la masse totale du sang.

B. — MALADIES INFECTIEUSES A RECHUTES.

Les infections à rechutes amènent une hypoglobulie passagère et souvent peu marquée ; quelques-unes cependant exercent une action rapide et profonde sur le sang.

Paludisme. — PERTE GLOBULAIRE. — Les paludisme produit une déglobulisation intense et rapide, proportionnelle à la gravité et en rapport avec la forme de la maladie.

1° *Malaria aiguë.* — Les fièvres paludéennes intermittente et rénittente amènent une diminution rapide et considérable du nombre des globules. Le premier accès peut diminuer le nombre des globules de 1 000 000 ; en quatre jours, il peut baisser de 2 000 000. Dionisi[1] a vu en 12 heures le chiffre des globules baisser de 500 000. La déglobulisation n'est d'ailleurs pas toujours aussi intense.

Le premier accès est le plus déglobulisant ; les suivants ont une action moins intense. Cependant, bien que la régénération sanguine commence déjà au cours même de l'accès fébrile, leur action peut s'ajouter pour produire une anémie profonde et rapide. Une attaque aiguë peut, en trois semaines, faire tomber le chiffre des globules à 1 000 000 ou même à 500 000 (Kelsch[2]).

La perte globulaire est plus modérée dans les fièvres intermittentes régulières tierce et quarte, que dans les fièvres estivo-automnales ; dans ces dernières la perte globulaire est souvent de 500 000 après chaque accès ; elle est surtout marquée quand il y a beaucoup de parasites dans le sang.

Dans les cas prolongés, on peut, avec Ewing, distinguer 3 périodes : 1° Pendant les trois ou quatre premiers jours, la perte globulaire est très rapide, et atteint 1 million et demi à 2 millions ; 2° pendant les rechutes et les intervalles d'apyrexie, la déglobulisation progresse plus lentement ; 3° quand le sujet est très anémique, les rechutes

[1] DIONISI. *Riforma medica*, 1890, n° 258.
[2] KELSCH. *Arch. de physiol.*, 1870, p. 490 ; *Ibid.*, 1875, p. 690.

déglobulisent moins, et la régénération globulaire active produit des oscillations dans le nombre des globules ; la régénération est parfois si intense qu'on peut observer une augmentation au lieu d'une diminution des globules, après un accès.

2° *Malaria chronique.* — L'infection paludéenne prolongée produit une anémie progressive.

Da Costa a vu le nombre des globules varier de 1 410 000 à 4 880 000 chez les malades qu'il a observés. Le chiffre globulaire est souvent compris entre 1 et 2 millions. Kelsch l'a vu tomber à 583 000.

La perte de l'hémoglobine est généralement plus grande en proportion que la perte globulaire ; Da Costa a vu la quantité d'hémoglobine varier de 0,30 à 0,80. Pourtant, dans quelques cas chroniques, avec anémie très intense, le chiffre d'hémoglobine peut être relativement plus élevé que celui des globules, la valeur globulaire peut dépasser l'unité. Da Costa a vu la valeur globulaire varier de 0,55 à 1,51. Avec les altérations des globules rouges que nous signalerons tout à l'heure, ces caractères du sang montrent que l'infection paludéenne chronique peut revêtir le type hématologique de l'anémie pernicieuse progressive.

La malaria peut même mener très vite à cet état anémique pernicieux. Ewing a vu les caractères de l'anémie pernicieuse s'installer en moins de dix semaines. Dans ce cas, les parasites étaient en très grande abondance dans la moelle osseuse et les cellules étaient surinfectées. Le parasite de la fièvre estivo-automnale, par sa tendance à s'accumuler dans la moelle des os (Councilman, Bastianelli, Bignami), paraît être le principal agent de ces états pernicieux.

L'anémie est d'ailleurs extrêmement variable, suivant les cas et suivant le traitement qui a été institué. Si les accès sont espacés et si le paludisme est convenablement traité, l'anémie peut manquer (Marchiafava et Bignami).

3° *Accès pernicieux.* — Les premiers accès pernicieux causent une très forte déglobulisation ; mais chez les sujets déjà très anémiés, la répétition des accès pernicieux ne s'accompagne pas toujours d'une perte sensible de globules.

4° *Malaria larvée.* — Même dans les cas de paludisme sans fièvre, Marchiafava et Bignami ont observé de l'anémie.

Régénération du sang. — Dans les fièvres intermittentes tierce et quarte, la régénération du sang se produit en général avec une grande intensité; elle débute au cours même de l'accès; elle peut être presque achevée déjà lorsqu'un nouvel accès se produit; de sorte que, malgré la répétition des accès, l'anémie peut rester modérée. Le chiffre des globules subit de grandes oscillations comme le chiffre de la température. Dans les fièvres estivo-automnales, la réparation est plus lente.

Après les fièvres paludéennes prolongées et les accès pernicieux qui ont produit une anémie plus marquée, la réparation du sang est plus difficile. Pourtant là encore, elle se fait parfois avec rapidité : Türck a vu dans un cas le nombre des globules rouges augmenter de 1 425 000 en l'espace de sept jours seulement. Les accès qui surviennent encore de temps en temps peuvent même, chez des sujets déjà très anémiés, produire une excitation de l'hématopoïèse et une augmentation des globules au lieu d'une déglobulisation.

La réparation de l'hémoglobine est toujours plus lente que celle des globules, de sorte que la valeur globulaire s'abaisse encore pendant la convalescence, et que pendant longtemps le sujet possède une faible quantité d'hémoglobine.

altération des hématies. — Les altérations des globules rouges sont en rapport avec l'intensité de l'infection et de l'anémie consécutive. Türck a vu dans quelques cas des hématies nucléées dans le sang à l'acmé de l'accès fébrile; il en a observé aussi à la fin des accès. Ces hématies nucléées disparaissent complètement ou presque dans l'intervalle des accès. Ce sont généralement des normoblastes, avec noyau typique ou atypique; quelquefois aussi ce sont des mégaloblastes. Türck pense que la poussée des hématies nucléées qui se produit à la fin des accès est en rapport avec la régénération hématique.

Billet[1] a noté une augmentation du diamètre des hématies.

Dans les cas graves, les hématies sont pâles, de forme et de colo-

[1] Billet. *Bulletin méd. de l'Algérie*, juillet 1901.

ration irrégulières. On a noté la polychromasie et la présence de granulations basophiles dans les hématies. Ces altérations sont si abondantes, dans certains cas graves, que Plehn et d'autres auteurs ont pu décrire, par erreur, les granulations basophiles comme des parasites du sang.

Bignami [1] a vu la viscosité du sang augmentée dans la fièvre estivo-automnale, ce qui explique la tendance des globules à s'accumuler dans les petits capillaires viscéraux.

En outre les *globules rouges infectés* par les parasites de la malaria subissent des altérations particulières.

Le parasite de la fièvre tierce produit un gonflement des globules avec perte d'hémoglobine ; lorsque deux ou trois parasites s'attaquent à une cellule, elle peut devenir énorme.

Le parasite de la fièvre quarte et celui des fièvres estivo-automnales détruit le globule et lui donne une couleur brunâtre ; cette altération apparaît dès le début de l'infection par le jeune hématozoaire et devient plus marquée en même temps que le parasite s'accroît. Marchiafava et Bignami lui donnent le nom d'érythro-pycnose ; ils pensent que la pycnose résulte de la mort du parasite et de la cellule.

Dans beaucoup de globules infectés, surtout par le parasite estivo-automnal, l'hémoglobine se collecte en une couche dense autour du parasite, et il se forme des régions achromatiques dans le globule. Il est rare que le globule se fragmente.

Variétés de l'anémie. — Les travaux de Marchiafava et Bignami [2], de Bignami et Dionisi [3] permettent de distinguer plusieurs catégories dans les anémies paludéennes.

1° Des anémies où l'examen du sang montre tous les caractères habituels de l'anémie secondaire, avec déglobulisation et abaissement considérable de l'hémoglobine. La plupart de ces anémies guérissent. Dans certains cas, il n'y a pas d'hématies nucléées dans le sang, et la moelle osseuse présente des signes d'insuffisance fonctionnelle (atrophie du tissu myéloïde et des amas d'hématies nucléées). Dans

[1] Bignami. *Atti di R. Acad. med. di Roma*, 1890, 1893 et 1894.
[2] Marchiafava et Bignami. *Deut. med. Woch.*, 1892, n° 51.
[3] Bignami et Dionisi. Le anemie postmalarische. *XI internat. Congr.*, *Roma*, 1894.

les autres cas, les hématies nucléées apparaissent dans la circulation ; la moelle est en hyperactivité ;

2° Des anémies revêtant le type hématologique de l'anémie pernicieuse progressive. Ces anémies sont généralement mortelles. La moelle a subi la dégénérescence mégaloblastique ;

3° Des anémies progressives, dues à ce que la moelle dégénérée ne peut réparer les pertes produites par l'infection. A l'autopsie, la moelle des os longs est tout à fait jaune, la moelle des os plats est aussi pauvre en hématies nucléées ;

4° L'anémie chronique des cachectiques. Durant la vie, ce sont les symptômes de la cachexie malarienne qui dominent. A l'autopsie, la moelle des os longs est rouge et de consistance augmentée ; elle est sclérosée ; les cellules géantes sont très nombreuses, beaucoup sont nécrosées ; les hématies nucléées sont très rares ; les leucocytes en petit nombre.

Pathogénie de l'anémie. — L'anémie paludéenne ne résulte pas d'une cause unique.

Elle est due, en majeure partie, à la destruction des globules par les parasites qui les envahissent. Or, on sait aujourd'hui qu'avant de pénétrer le corps de l'hématie, le parasite s'attache d'abord à sa surface, et qu'à ce moment, un traitement quinique bien administré peut forcer le parasite à se détacher de l'hématie (Marchiafava et Bignami) ; il est donc probable que dans les cas convenablement traités, la destruction des globules par action directe du parasite est très minime.

La destruction directe par le parasite ne suffit pas à expliquer l'anémie paludéenne. En effet, Dionisi a montré qu'il n'y a pas de rapport entre le nombre des parasites et le degré de l'anémie. En outre, Kelsch, Dionisi, Ewing ont montré que l'anémie pouvait encore progresser dans les périodes d'apyrexie entre les accès, après que les parasites avaient disparu du sang. Viola a montré l'augmentation de résistance des globules rouges chez les paludéens. Il faut donc invoquer une autre cause pour expliquer la déglobulisation ; Ewing émet l'opinion qu'elle est due en grande partie à une toxine paludéenne qui communiquerait au plasma sanguin une action globulicide.

Fièvre récurrente. — Suivant Limbeck, Bœckmann [1], les globules rouges diminuent durant l'accès fébrile et pendant un ou deux jours après, pour augmenter dans les périodes d'apyrexie.

Malaria bovine. — De la malaria bovine, il nous faut encore rapprocher une affection qui sévit sur les animaux de l'espèce bovine et canine et qu'on désigne sous le nom de tristeza, de fièvre du Texas ou de *malaria bovine*.

Cette maladie, étudiée par Lignières [2], dans la République Argentine, par Smith et Kilborne [3], dans le Texas, par Nocard et Motas [4] chez les chiens, est produite par un hématozoaire, le *piroplasma bigeminum ;* elle se traduit par les signes d'une profonde anémie, par les crises d'hémoglobinurie et quelquefois par des paralysies. Au moment des crises aiguës, le sang est très pâle et le sérum laqué.

L'hypoglobulie est en rapport avec le degré de l'infection. Dans les formes bénignes elle est peu sensible et passagère ; cependant le nombre des globules rouges peut être diminué de moitié. Dans la forme grave et à la période ultime, la destruction globulaire atteint un degré extraordinaire ; le premier jour, l'animal perd seulement 1 à 2 millions ; le lendemain, 4 à 5 millions ; dans un cas, Lignières a vu le chiffre des globules tomber d'emblée de 8 200 000, chiffre normal chez le bœuf, à 1 800 000, et le jour suivant, quelques heures avant la mort, à 31 000 seulement.

Dans les cas curables, la réparation globulaire se fait avec une grande puissance ; on a vu guérir des animaux dont le chiffre globulaire était tombé à 300 000 seulement ; dans ces cas là, dès le 4e ou 5e jour, le nombre des globules s'élève brusquement à 3 000 000 ; puis la réparation se poursuit lentement ; certains animaux ont mis plusieurs mois à récupérer 7 millions de globules.

L'hémoglobinurie n'est pas en rapport avec le degré de la déglobulisation, mais avec sa rapidité, ainsi que Ponfick l'avait déjà remarqué ; un animal peut perdre en cinq à huit jours 3 à 4 millions de globules sans présenter de l'hémoglobinurie, parce que l'organisme a eu le

[1] Boeckmann. *Deut. Arch. f. klin Med.*, Bd. XXIX, p. 481.
[2] Lignières. *La tristeza ou malaria bovine dans la République Argentine*, Buenos-Aires, 1880.
[3] Smith et Kilborne. *8e a. 9e annual report of the Bureau of animal ind.* Washington, 1893.
[4] Nocard et Motas. La piroplasmose canine. *Acad. de médecine*, 17 juin 1902.

temps de transformer et d'éliminer l'hémoglobine dissoute dans le sang ; au contraire, si la déperdition se fait en un ou deux jours, l'hémoglobinurie apparaît.

Dans cette anémie, les globules rouges ont conservé leur forme arrondie, mais ils sont décolorés et ne prennent plus uniformément la matière colorante ; il y a comme des vacuoles à leur centre ; d'autres sont en calotte ou semblent avoir un noyau ; leur volume est très variable ; ils sont plus mous. Dès le début de la convalescence, surtout dans les cas graves, apparaissent quelquefois en nombre considérable de grands globules, ayant 2 ou 3 fois le volume normal dans lesquels on voit des granulations irrégulières basophiles ; dans quelques cas les granulations sont si fines et si nombreuses que la couleur bleue semble fixée d'une façon uniforme. Ces globules pointillés n'apparaissent qu'au moment de la convalescence, alors que les hématozoaires ont en général complètement disparu.

Le résultat des inoculations à des bœufs du sang des animaux contaminés confirme les observations précédentes : le développement du piroplasma donne lieu à un accès de fièvre hémoglobinurique. Dans un cas, par exemple, le nombre des globules rouges s'abaissa de 9 millions à 310 000 par millim. cube ; malgré cette déglobulisation extrême, l'animal ne succomba pas, le nombre des globules se releva, lentement d'abord, puis brusquement quand les piroplasma eurent disparu de la circulation ; en deux mois il revint à 7 200 000.

C. — MALADIES INFECTIEUSES AIGUES

La plupart des *maladies infectieuses aiguës* (pneumonie, diphtérie, rougeole, scarlatine, fièvre typhoïde, variole, rhumatisme articulaire aigu, suppuration, septicémies) agissent d'une manière analogue sur le sang.

Pendant la *période fébrile* de l'infection, ou du moins pendant les premiers jours, on n'observe en général pas d'hypoglobulie ou seulement une hypoglobulie très modérée. Le sang subit une concentration relative dont la cause peut être attribuée soit aux sueurs, soit à des conditions vaso-motrices, et qui vient compenser la destruction globulaire. Il en résulte parfois une hyperglobulie.

Cette hyperglobulie a été principalement notée dans la pneumonie, dans la diphtérie, la fièvre typhoïde.

Mais la concentration ne porte pas sur l'hémoglobine qui est déjà diminuée à cette période, au moins d'une façon légère.

Au moment *de la crise* ou *de la convalescence* de la maladie, l'hypoglobulie apparaît assez rapidement. Puis le nombre des globules rouges commence à augmenter. L'hémoglobine augmente aussi, mais plus lentement, et met un temps beaucoup plus long pour revenir à la normale. De la sorte, la valeur globulaire s'abaisse déjà au cours de la maladie ; elle subit une diminution progressive au cours de la convalescence, et ne commence à augmenter qu'après que le nombre de globules rouges est redevenu normal.

L'hypoglobulie des maladies infectieuses aiguës est due sans doute en grande partie à l'action des sécrétions microbiennes dont on connaît aujourd'hui le pouvoir hémolytique. Besredka a montré que le streptocoque sécrète *in vitro* une diastase hémolytique ; Breton[1] a étudié la production et l'action de cette substance dans l'organisme des animaux infectés par le streptocoque.

Peut-être aussi faut-il faire une part dans sa production au passage dans le sang, au moment de la période critique des maladies, des liquides et des solides retenus dans les tissus au cours de la maladie[2] ; cette dilution sanguine expliquerait pourquoi l'hypoglobulie atteint son maximum au moment ou à la suite de la crise des maladies.

Suivant Roscher[3], les infections septiques produisent une dilution rapide et considérable du sang, proportionnelle à la durée et à la gravité de la maladie. Quand le résidu sec du sang tombe à 15 p. 100 et au-dessous, la mort survient. Le nombre des globules rouges est très diminué, mais leur forme est peu modifiée ; et c'est seulement dans les cas les plus graves qu'on trouve de la micro et macrocytose, de la poïkylocytose. C'est surtout l'eau du sérum qui augmente ; la perte en albumine du sérum est parallèle à la gravité de la maladie, de sorte que, dans les cas les plus graves, le résidu sec, au lieu de 10,5 p. 100, tombe à 6,25 p. 100. De ces données, Grawitz déduit

[1] M. Breton. *Soc. de biologie*, 4 juillet 1903.
[2] Loeper. *Soc. de Biologie*, 22 nov. 1902.
[3] Roscher. Inaug.-Dissert., Berlin, 1894.

qu'il n'y a pas seulement une destruction des globules rouges, mais une dilution du sang dans les infections.

Rhumatisme articulaire aigu. — Il amène, suivant la plupart des auteurs, une hypoglobulie très considérable ; le nombre des hématies baisse en général de un million après l'attaque de rhumatisme, il peut baisser de deux millions dans les formes traînantes ou à reprises multiples (Hayem). Ewing pense pourtant qu'on a exagéré l'action déglobulisante du rhumatisme.

La diminution commence au cours de l'attaque, mais elle est à ce moment masquée par la concentration relative due aux sueurs profuses. Au moment de la convalescence, les sueurs cessant, le nombre de globules rouges s'abaisse encore (Malassez).

Suivant Hayem, Türck [1], l'hypoglobulie présente son maximum à l'acmé de la maladie ; le sang se répare déjà en partie au moment de la défervescence.

La quantité d'hémoglobine baisse aussi, mais proportionnellement plus que le chiffre globulaire et met plus longtemps à se réparer. La valeur globulaire est diminuée.

Il est très rare de trouver des hématies nucléées dans le sang (Türck).

Variole. — D'après Hayem, la variole est l'infection qui s'accompagne de la plus forte destruction hématique. La diminution des globules rouges ne se réalise guère qu'après la suppuration, mais avec assez de brusquerie ; elle peut être de 2 millions. La réparation se fait lentement et n'est pas terminée au quinzième jour de la convalescence. Dans les formes hémorragiques, la déglobulisation est très notable dès le début et en rapport avec l'importance des hémorragies.

Au contraire, pour Pick et pour E. Weil, le nombre des globules rouges est peu diminué dans les varioles de moyenne intensité ; ce n'est que dans les varioles graves qu'il faut admettre complètement l'opinion de Hayem.

Suivant Ewing, l'hypoglobulie, même dans les varioles hémorra-

[1] Türck. *Klinische Blutuntersuchungen.* Wien, 1898.

[2] E. Weil. *Le sang et les réactions défensives de l'hématopoïèse dans l'infection variolique.* Thèse de Paris, 1900-1901, n° 224.

giques, ne se manifeste pas dès le début et l'on observe, en général, une période d'hyperglobulie au moment de la suppuration.

D'après Malassez, l'hypoglobulie, quoique moins accentuée que dans le rhumatisme, est cependant encore très marquée ; souvent le chiffre des hématies a baissé de 1 million après la maladie.

La déglobulisation commence pendant la pustulation, se poursuit pendant la dessication et quelquefois pendant une partie de la convalescence ; cependant, en l'absence de complication, le nombre des hématies commence ordinairement à remonter au moment de la dessication. Le retour à la normale est lent. L'hémoglobine diminue proportionnellement plus que le nombre des globules et revient plus lentement et tardivement à la normale, de sorte que la valeur globulaire est inférieure à 1 durant la période d'hypoglobulie et même pendant la première phase de réparation du sang (Malassez, Reyne).

Les hématies nucléées ne se montrent qu'exceptionnellement dans le sang au cours des varioloïdes ; elles sont peu nombreuses et transitoires dans les formes suppurées ; elles apparaissent en très grand nombre dans les varioles hémorragiques. Ce sont des normoblastes de petite dimension, rarement en karyokinèse.

Pneumonie. — La plupart des auteurs ont noté une diminution très légère des globules rouges durant la pneumonie. Dans quelques cas, on a vu de l'hyperglobulie au cours de la maladie ; Sadler a trouvé jusqu'à 7 millions de globules.

Au moment de la défervescence, il y a toujours une déglobulisation; celle-ci est souvent très rapide ; Tumas[1] a vu une diminution de 600 000 le jour de la crise. La déglobulisation se poursuit pendant les dix ou quinze jours suivants. La perte globulaire peut atteindre 500 000 et même jusqu'à 2 000 000 de globules rouges. Mais il ne se produit pas toujours une hypoglobulie, puisqu'il y avait auparavant une hyperglobulie.

L'hémoglobine diminue relativement plus que les globules ; toutefois, elle descend rarement au-dessous de 65 p. 100.

Dans la pneumonie, Türck a trouvé, plus souvent que dans les autres infections aiguës, des globules rouges nucléés dans la circu-

[1] Tumas. *Deut. Archiv. f. klin. Med.*, t. XLI, p. 223.

lation ; ce sont des normoblastes et même des mégaloblastes. On considère généralement le passage des hématies nucléées dans le sang comme un indice de grande gravité ; il n'en est rien, d'après Türck, qui n'accorde aux hématies nucléées une signification pronostique fâcheuse que si leur nombre devient très considérable dans le sang.

Diphtérie. — C'est dans la diphtérie que l'hyperglobulie de la période fébrile est la plus fréquente. Grawitz l'a observée. Cuffer a trouvé, dans trois cas, des chiffres globulaires variant de 7 200 000 à 7 800 000. Morse [1] et Billings [2] ont trouvé 5 000 000 à 5 500 000 au cours de la première semaine ; des chiffres encore plus élevés, allant jusqu'à 6 800 000 au cours de la seconde semaine.

L'anémie se montre quand la fièvre cesse. Le nombre des globules peut diminuer de 2 000 000 ; l'hémoglobine s'abaisse dans des proportions encore plus considérables. On trouve parfois des altérations globulaires, de la polychromasie, des hématies nucléées (Engel).

Fièvre typhoïde. — Généralement il se produit une hypoglobulie légère et progressive durant la maladie. Quelquefois on observe une légère hyperglobulie durant les deux premières semaines, et la déglobulisation, qui survient ensuite, ne fait que ramener le chiffre des globules à la normale (Sadler[3], Felsenthal[4], Thayer[5]). En moyenne, les observateurs ont trouvé, durant la période fébrile, un chiffre de 4 à 5 millions de globules. Déjà, pendant la période pyrétique, l'hémoglobine diminue ; elle tombe souvent entre 0,70 et 0,80.

Au moment de la défervescence, quelquefois un peu avant, brusquement ou progressivement, se produit l'hypoglobulie.

Le sang se répare lentement pendant la convalescence ; l'hémoglobine met très longtemps à revenir au taux normal.

L'anémie de la fièvre typhoïde offre des degrés divers. Dans les cas ordinaires, elle est très peu marquée. Dans les cas graves, le chiffre des globules tombe souvent au-dessous de 4 000 000 et celui de l'hémoglobine au-dessous de 0,70.

[1] Morse. *Boston med. a. surg. Journal*, T. CXXXII, p. 228.
[2] Billings. *John Hopkins Bulletin*, 1894, p. 105.
[3] Sadler. *Fortsch. d. Medicin.*, 1892, supplém.
[4] Felsenthal. *Arch. f. Kinderheilk.*, T. XV, p. 78.
[5] Thayer. *John Hopkins Bulletin*, 1893, p. 37.

Dans certains cas, l'anémie est très intense ; Hayem, Thayer, etc., ont vu des anémies pernicieuses succéder à la fièvre typhoïde ; dans un cas de Henry, le chiffre des hématies était tombé à 804 000.

Les altérations des hématies font ordinairement défaut. Dans les cas graves, Türck a vu des mégalocytes, des microcytes et de la polychromasie. Après les hémorragies, peuvent apparaître des hématies nucléées.

Septicémie, pyémie, suppurations. — Ces affections produisent une déglobulisation très variable, en rapport avec leur durée et leur intensité. La perte globulaire est parfois très considérable.

Hayem admet dans les fièvres septiques une perte de 200 000 à 1 000 000 de globules par semaine. Quand il se produit en outre des hémorragies, comme dans un cas de Grawitz, la perte globulaire est bien plus rapide et en un jour le nombre des hématies peut tomber à 300 000.

Les septicémies d'origine puerpérale ou utérine paraissent particulièrement déglobulisantes : le nombre des globules peut tomber entre 1 et 2 millions comme dans les cas de Hayem, de Cabot, de Ewing ; Grawitz a vu le chiffre des hématies tomber à 300 000 dans un cas de septicémie streptococcique aiguë chez une femme. Fischer et Adler ont vu les hématies tomber de 6 000 000 à 1 300 000 en sept jours, après une inoculation de streptocoques à un lapin. Dans les suppurations localisées, l'anémie est beaucoup moindre. L'hémoglobine s'abaisse encore plus que les globules.

Les septicémies graves et anciennes s'accompagnent d'altérations globulaires (poïkilocytose, polychromasie, etc.).

Des globules rouges nucléés ont été vus par Timofeiewsky après l'inoculation de bactéries pyogènes à des chiens, par Türck et par Ewing dans diverses septicémies.

Les suppurations chroniques produisent une déglobulisation très variable, en rapport probablement avec la quantité de toxines sécrétées. Dans un cas d'empyème chronique durant depuis un an, Ewing n'a trouvé que 1 800 000 hématies et 0,25 d'hémoglobine ; tandis que dans un cas d'abcès pelvien datant de deux ans, il n'y avait qu'une anémie légère.

Purpura hémorragique. — Dans les purpuras infectieux atténués, la déglobulisation est, en général, nulle ou légère. Carrière et Gilbert ont vu 3 900 000 et 3 350 000 hématies avec beaucoup de microcytes sans autre altération.

Dans les purpuras plus graves, l'anémie est plus intense ; les microcytes sont en excès ; les hématies nucléées apparaissent quand les hémorragies sont abondantes.

Il y a un certain nombre de cas graves, où le syndrome purpurique est associé à un état du sang qui rappelle tout à fait l'anémie pernicieuse progressive. Les deux syndromes relèvent alors d'une cause commune. Ces cas sont rangés par les auteurs, tantôt dans une catégorie, tantôt dans l'autre.

Dans des cas de Engel, il y avait moins de 2 millions d'hématies ; il y en avait 483 000 dans un cas de Billings ; Ewing a vu, en trois semaines, dans un cas de purpura avec épistaxis répétées, le nombre des hématies tomber à 456 000. Les hématies nucléées sont rares ou absentes ; les hématies sont de petites dimensions ; les leucocytes en nombre normal ou diminué, avec mononucléose relative (90 p. 100 dans le cas de Engel, 75 p. 100 dans celui de Billings).

Fièvre jaune. — La déglobulisation est considérable. En quelques jours de fièvre, Maurel a vu le nombre des hématies descendre à 2 604 000 dans un cas, à 1 400 500 dans un autre.

D. — MALADIES INFECTIEUSES CHRONIQUES

Tuberculose. — Les modifications du sang sont très inconstantes, très variables d'un cas à un autre, car elles dépendent de facteurs multiples, différemment associés dans chaque cas. Aussi n'y a-t-il aucune règle fixe.

D'une façon générale, il semble que la tuberculose anémie peu ; dans beaucoup de cas où l'on s'attend, d'après la pâleur et l'émaciation des sujets, à trouver une hypoglobulie considérable, on est tout étonné de trouver un chiffre normal de globules. C'est ce que Andral et Gavarret, Becquerel et Rodier avaient déjà bien établi

autrefois. Laache, Sörensen, Oppenheimer[1], Gnezda[2], Barbacci[3], Reinert, ont confirmé cette observation.

L'anémie est le plus souvent modérée. Les statistiques suivantes en font la preuve :

Da Costa, étudiant à l'hôpital le sang de 25 malades atteints de tuberculose pulmonaire à tous les degrés, a vu :

3 fois	plus de	5 000 000 globules			
10 —	—	4 000 000	à	5 000 000	globules
11 —	—	3 000 000	à	4 000 000	—
1 —	—	2 660 000			—

La quantité d'hémoglobine a atteint :

1 fois	80 p. 100			
6 —	70	à	80	p. 100
4 —	60	à	70	—
5 —	50	à	60	—
4 —	40	à	50	—
4 —	30	à	40	—
1 —			20	

V. Noorden a montré que, dans la tuberculose pulmonaire, le nombre des globules et la quantité d'hémoglobine subissent rarement une diminution de plus de 20 p. 100, à moins qu'il n'y ait une complication, telle que des hémorragies, des suppurations, ou de la dégénérescence amyloïde.

L'anémie est encore bien plus rare et plus modérée quand il s'agit, comme dans les 43 cas observés par Dane[4], de tuberculose articulaire, osseuse et vertébrale. Les globules rouges atteignaient :

6 fois	de	6 000 000	à	7 000 000	de globules
18 —	—	5 000 000	à	6 000 000	—
15 —	—	4 000 000	à	5 000 000	—
3 —	—	3 000 000	à	4 000 000	—

L'hémoglobine variait :

2 fois de	80	à	90	p. 100
11 —	70	à	80	—
24 —	60	à	70	—
4 —	50	à	60	—
2 —	40	à	50	—

[1] Oppenheimer. *Deut. med. Woch.*, 1889, n° 42.
[2] Gnezda. Inaug. Dissert., Berlin, 1886.
[3] Barbacci. *Centralbl. f. die med. Wissenschaft.*, 1887, n° 35.
[4] Dane. *Boston med. a. surg. Journ.* 4, 1896, p. 529.

De même, les observations de Brown [1], dans 73 cas de tuberculose osseuse, montrent que le nombre des globules ne diminue que dans les cas très anciens, avec des lésions très étendues, chez de jeunes enfants, tandis que la quantité d'hémoglobine est plus ou moins diminuée dans tous les cas.

Cependant la tuberculose peut aussi, dans quelques cas, produire une anémie très considérable. Ainsi Malassez a vu le nombre des globules diminuer de plus de 500 000 en l'espace d'une semaine et a trouvé, dans un cas de tuberculose avancée avec diarrhée, moins de 1 million de globules.

En somme, chez les tuberculeux, l'anémie fait souvent défaut. Lorsqu'elle existe, elle est le plus souvent modérée ; mais tous les degrés ont pu être observés, depuis l'anémie très légère, portant seulement sur la quantité d'hémoglobine et rappelant le type de la chlorose, jusqu'à l'anémie très grave [2].

Grawitz [3], Dehio [4], Ewing ont essayé d'établir différents *types hématologiques* chez les tuberculeux. On peut, d'après eux, distinguer les cas suivants :

1° Les anémies du *début de la tuberculose* sont extrêmement fréquentes. Elles ont été décrites par Laker [5], Neubert, Wiskeman [6], Vierordt, Bierfreund [7], Brown, Dane, etc.; on les observe non seulement dans la tuberculose pulmonaire, mais aussi dans certaines formes de tuberculose osseuse ou ganglionnaire. La lymphadénie aleucémique (maladie de Hodgkin des Anglais, pseudo-leucémie des Allemands), ne serait bien souvent qu'une de ces variétés de tuberculose ganglionnaire.

Généralement il n'y a qu'une hypoglobulie légère ou nulle, une diminution plus marquée de l'hémoglobine et une lymphocytose relative ou absolue.

C'est le type hématologique dont on a voulu faire la caractéristique

[1] Brown. *Trans. med. soc. of state of California*, 1897, p. 168.
[2] Malassez. *Progrès médical*, 1874.
[3] Grawitz. *Deut. med. Woch.*, 1893, n° 51.
[4] Dehio. *St-Petersburger med. Woch.*, 1891, p. 1.
[5] Laker. *Wien. med. Woch.*, 1886, n° 18.
[6] Wiskeman. *Zeit. f. Biol.*, 1873, p. 434.
[7] Bierfreund. *Langenbeck's Archiv*, t. 41, p. 1.

de la chlorose ; et en fait beaucoup de soi-disant chlorotiques ne sont que des anémiques par tuberculose incipiente ;

2° La majorité des phtisiques, arrivés à une *période plus ou moins avancée* de la maladie, pourvu toutefois qu'ils n'aient pas de fièvre hectique, ne présentent que de légères altérations du sang et possèdent encore un chiffre globulaire sensiblement normal. Cet état du sang contraste avec leur pâleur et leur amaigrissement qui ferait supposer *a priori* une anémie plus ou moins intense.

Pourtant la toxémie, les hémorragies, la nutrition insuffisante, la cachexie de ces malades ne laisse aucun doute sur l'existence d'une destruction globulaire. Si celle-ci n'apparaît point, c'est quelle est masquée par un processus inverse. Les sueurs profuses et prolongées, la diarrhée abondante de certains tuberculeux, par la perte de liquide qu'elles amènent, peuvent expliquer la concentration du sang ; mais ce n'est pas là la seule cause, car ces symptômes font défaut chez des malades qui pourtant n'ont pas d'hypoglobulie.

Heidenhain [1], Gartner et Romer [2], Grawitz attribuent la concentration du sang à une modification des échanges osmotiques sous l'influence des toxines tuberculeuses ayant pour résultat de faire passer la partie liquide du sang en excès dans les lymphatiques. Il y aurait là un processus comparable à celui qu'on observe dans la fièvre typhoïde.

Grawitz, en injectant de la tuberculine ou des extraits de produits tuberculeux, est arrivé à produire une concentration du sang chez des animaux.

Il faut aussi tenir compte de la tendance à l'hyperglobulie qui se manifeste chez tous les sujets dyspnéiques depuis longtemps comme un processus compensateur destiné à lutter contre l'insuffisance de l'hématose. Ainsi, nous avons trouvé de l'hyperglobulie ou tout au moins une proportion notable de globules rouges chez des malades atteints d'affections dyspnéïsantes chroniques, de rétrécissements du larynx, de tuberculose asthmatiforme ; chez les pneumo-tuberculeux vulgaires, le processus hyperglobulique de défense et le processus hypoglobulique d'intoxication peuvent se contrebalancer.

[1] Heidenhain. *Pfluger's Archiv*, t. 49, p. 209.

[2] Gartner et Romer. *Wien. klin. Woch.*, 1892, n° 2.

D'ailleurs, il paraît y avoir chez ces tuberculeux une anémie réelle qui consiste surtout dans la diminution de la masse totale du sang, condition dont on ne tient malheureusement pas suffisamment compte en clinique parce qu'il est très difficile de l'apprécier ; l'étude de la pression artérielle, abaissée généralement chez les tuberculeux, peut seule en donner une idée approximative, bien que la pression sanguine ne dépende pas seulement de la quantité de sang, mais aussi de l'état de tonicité des vaisseaux et de l'impulsion cardiaque. La diminution de la masse sanguine est la cause de la pâleur observée pendant la vie ; elle devient très manifeste à l'autopsie des tuberculeux dont les tissus apparaissent comme exsangues.

Pour les raisons que nous venons d'exposer, Ewing admet que la constatation d'un sang approximativement normal chez un phtisique avancé, loin d'être un signe de bon augure, est, au contraire, l'indice d'une résorption considérable de toxines tuberculeuses.

3° Généralement, les *tuberculeux avancés*, qui ont de la *fièvre hectique*, deviennent anémiques. La destruction du sang est due, dans ce cas, à la septicémie, dont la fièvre hectique est la traduction ; le processus déglobulisant est le même que dans les septicopyohémies ordinaires.

La déglobulisation peut être rapide. Malassez a vu une perte de 730 000 hématies en un mois, et de 760 000 en trois semaines dans deux cas où il n'y avait pas d'hémorragies.

C'est dans ces conditions que Malassez, Limbeck, Grawitz ont observé des anémies graves où le sang présente les caractères de l'anémie pernicieuse progressive.

Certaines *complications* augmentent l'anémie des tuberculeux. Les *hémoptysies* produisent une déglobulisation en rapport avec leur abondance ; Malassez a vu de petites hémoptysies abaisser, en l'espace de huit jours, le nombre des hématies de 940 000 ; souvent la réparation du sang est rapide à la suite.

Après une *opération* portant sur des foyers tuberculeux, Laker avait admis que si l'hémoglobine n'augmentait pas rapidement, il en fallait conclure que l'opération avait été incomplète.

On ne saurait tirer de l'examen du sang chez les tuberculeux des indications aussi précises. Il n'y a pas toujours un rapport entre

l'état du sang et l'état général ; ainsi, pour quelques cas de Bierfreund et de Brown où la diminution de l'hémoglobine a précédé le développement d'une tuberculose généralisée, on peut citer plusieurs autres cas de Bierfreund et de Ewing où l'hémoglobine a augmenté malgré le développement des lésions ou la généralisation de la tuberculose.

Les altérations des globules rouges sont relativement peu marquées dans l'anémie des tuberculeux, probablement à cause de la concentration du plasma qui conserve bien les globules. La dégénérescence granuleuse des hématies fait ordinairement défaut (Grawitz [1]).

Les hématies nucléées sont très rares, même dans les anémies profondes ; ainsi, elles manquaient dans un cas de Limbeck où il y avait pourtant une poïkilocytose très marquée ; Ewing n'en a pas trouvé dans deux cas, où le nombre des globules était tombé au-dessous de 2 millions ; Cabot n'en a généralement pas vu, même après les hémorragies. Ces particularités distinguent l'anémie des tuberculeux des cancéreux.

Syphilis. — Becquerel et Rodier ont donné la première étude complète du sang des syphilitiques ; ils avaient vu déjà que la syphilis est une cause fréquente d'anémie et que l'abus du mercure peut produire le même effet. Ricord compara l'anémie de la syphilis à celle de la chlorose. Depuis, un grand nombre d'auteurs (Grassi, Wilbouchewitch [2], Keyes [3], Laache [4], Malassez [5], Gaillard, Verroti [6], etc.), ont étudié le sang des syphilitiques.

Syphilis acquise. — L'anémie peut faire défaut, ainsi que l'a constaté Sörensen chez vingt syphilitiques. En général, elle existe, mais elle est modérée ; la quantité d'hémoglobine s'abaisse proportionnellement plus que le nombre des globules et la valeur globulaire tombe au-dessous de l'unité. Elle peut être extrême et s'accompagner de lésions profondes des hématies et d'une augmentation de la valeur globulaire, en un mot, elle peut revêtir le caractère

1 Grawitz. *Berlin. klin. Wochen.*, 1900.
2 Wilbouchewitch. Thèse de Paris, 1893.
3 Keyes. *Am. Journ. of the med. sciences*, 1876, p. 17.
4 Laache. *Die Anämie.* 1883, p. 63.
5 Malassez. *Arch. de physiologie*, 1886, t. II, p. 257.
6 Verroti. *Giorn. internaz. delle scienze med.*, 1900.

de l'anémie pernicieuse progressive : il en était ainsi dans plusieurs cas de Muller (dans l'un de ceux-ci le nombre des globules tomba à 428 000), et dans les cas rapportés par Ponfick, Kjerner, Klein, Laache, Fisischella.

L'état du sang varie suivant les formes et les périodes de la maladie.

1° *Période du chancre.* — Suivant la majorité des auteurs, le nombre des globules rouges n'est pas diminué à cette période ; s'il l'est d'une façon légère, cela tient le plus souvent, ainsi que le fait remarquer Hayem, à des causes pathologiques intercurrentes. Pourtant, Riess pense que l'hypoglobulie est habituelle ; Dominici pense que l'anémie précède l'apparition de la roséole ; tandis que Bieganski trouve de l'hyperglobulie. L'hémoglobine, par contre, subit dès le début une légère diminution (Konried) [1] ;

2° *Période secondaire.* — Tous les auteurs s'accordent à reconnaître qu'il se produit de l'anémie. Dès l'apparition des accidents secondaires, le nombre des globules rouges baisse rapidement, et dans les cas non traités on peut trouver moins de 2 millions de globules (Konried). Wilbouchewitch a vu dans 10 cas le nombre des globules baisser de 229 000 en moyenne par jour.

En même temps l'hémoglobine diminue et tombe à 0,25 ou 0,50 du taux normal.

Bien entendu, l'anémie est en rapport avec la sévérité du cas et les mauvaises conditions dans lesquelles se trouve le malade (étendue et répétition des éruptions, fièvre, traitement insuffisant, jeune âge du malade, etc.).

Dans les cas traités, la disparition des accidents est suivie d'une immédiate réparation du sang; il n'en est pas de même dans les cas non traités.

3° *Période tertiaire.* — Il y a généralement de l'anémie, mais l'anémie reste modérée quand le traitement est institué. Dans les cas non traités, particulièrement chez les sujets jeunes, la syphilis tertiaire peut donner une anémie grave, et même une anémie à type pernicieux progressif.

Syphilis héréditaire infantile. — La syphilis congénitale

[1] Konried. *Wiener. klin. Woch.*, 1893, p. 341.

produit le plus souvent de l'anémie. La déglobulisation est très marquée et le chiffre de l'hémoglobine s'abaisse fortement, jusqu'à 21 p. 100. Dans les cas les plus graves, le sang peut présenter les caractères de l'*anémie pernicieuse*, comme dans les observations de Loos[1], Luzet, Monti, Berggrun, etc. Dans un cas de Demelin, où l'enfant mourut d'hémorragie intestinale 4 jours après sa naissance, le sang présentait les caractères de l'anémie pernicieuse, et la moelle osseuse avait subi la dégénérescence mégaloblastique.

Dans un certain nombre de cas, la présence d'une hyperleucocytose, d'une réaction myéloïde du sang avec passage d'hématies nucléées en grande quantité, d'une tuméfaction de la rate et du foie caractérisent un véritable *état pseudo-leucémique infantile,* pour employer la dénomination de V. Jaksch. Il en était ainsi dans une observation de M. Labbé et Armand Delille[2] : le nouveau-né présenta en même temps qu'une éruption syphilitique généralisée, une anémie intense avec réaction myéloïde du sang, hypertrophie de la rate et du foie qui guérit sous l'influence du traitement spécifique.

Action du mercure sur le sang. — Wilbouchewitch a bien établi l'action curative du mercure sur l'anémie des syphilitiques ; dans dix cas, les malades ont récupéré, sous l'influence du traitement, 102 000 globules par jour en moyenne. Keyer et d'autres auteurs ont vérifié ces résultats[3]. Ossendovsky[4] a étudié l'action des divers traitements mercuriels et iodurés sur l'anémie syphilitique.

En somme, lorsqu'il est bien supporté, le traitement mercuriel, en même temps qu'il fait disparaître les accidents syphilitiques, guérit l'anémie ; il crée même souvent une hyperglobulie modérée.

Mais ce résultat favorable du mercure sur le sang des syphilitiques ne se manifeste pas immédiatement. Les globules rouges des syphilitiques sont très fragiles et particulièrement sensibles à l'action du mercure, de sorte que le traitement spécifique a pour premier résultat de provoquer une destruction globulaire qui se manifeste par de l'hémoglobinurie et par une diminution du nombre des glo-

[1] Loos. *Wiener klin. Woch.*, 1892, p. 291.
[2] M. Labbé et Armand Delille. *Société médicale des Hôpitaux*, janvier 1903.
[3] Samberger. *Sbornik Klinicky*, III, 2.
[4] Ossendovsky. Thèse Dorpat, 1903 ; anal. in *J. de phys. et path. gén.*, 15 juillet 1903.

bules et de la quantité d'hémoglobine. Justus a utilisé cette réaction, spéciale au sang des syphilitiques, pour le diagnostic.

Dans la suite et très rapidement, sous l'influence du traitement mercuriel, le sang se répare et les globules rouges reprennent leur résistance normale.

Quand le traitement mercuriel est mal supporté, et qu'il provoque des phénomènes d'intoxication, il amène une anémie rapide.

Becquerel et Rodier ont montré de plus que l'usage prolongé du mercure pouvait conduire à l'anémie. Les observations faites sur l'homme et sur les animaux par Wilbouchewitch, Bieganski, Hayem, Lezius[1], Anc[2], Schlesinger[3], Jellenef, etc., ont confirmé ce fait.

La durée pendant laquelle on peut soumettre un malade au traitement mercuriel, sans l'anémier, a été fixée à 24 jours par Gaillard[4]; à 25-35 frictions par Konried; à 16 injections de 1 demi-centigr. de benzoate de mercure par Jellenef[5]; à 140-150 milligr. de bichlorure, où à 77 milligr. de benzoate de mercure injectés à doses progressives par Lindström[6]. Toutefois, Jawein n'a pas observé d'anémie malgré le traitement prolongé par les frictions. La dose doit varier avec les sujets, car la susceptibilité au mercure est très variable.

Épreuve de Justus[7]. — Justus a remarqué que dans les cas non traités de syphilis congénitale et de syphilis secondaire ou tertiaire, une friction mercurielle ou une injection sous-cutanée ou intraveineuse d'un sel mercuriel provoque, dans les premières 24 heures, une perte d'hémoglobine de 10 à 20 p. 100, suivie en quelques jours d'une augmentation de l'hémoglobine, qui remonte au chiffre primitif ou le dépasse. La réaction peut parfois être obtenue après plusieurs injections consécutives ; souvent elle ne se produit qu'après la première injection ; elle ne se produit plus quand les symptômes de la maladie sont en voie de disparition.

Justus a obtenu des résultats positifs dans plus de 300 cas de

[1] Lezius. *Blutveränder. bei syphilit.* In dissert., Dorpat, 1889.
[2] Anc. *Monats. f. prakt. Dermat.*, t. XII, p. 266.
[3] Schlesinger. *Arch. f. exper. Path.*, t. XIII.
[4] Gaillard. *Gaz. des hôpitaux*, 1885, n° 74.
[5] Jellenef. *Ann. de dermatol.*, 1892, p. 924.
[6] Lindstrom. *Presse méd.*, 1898, p. 267.
[7] Justus. *Virchow's Archiv.*, 1894, Bd. CXL, p. 91.

syphilis et des résultats négatifs chez un très grand nombre de sujets non syphilitiques.

La réaction de Justus paraît due à une action globulicide des sels mercuriels sur le sang des syphilitiques, action dont on retrouve des traces lorsqu'on examine le sang du malade immédiatement après l'injection.

Cabot et Mertius[1], ont eu des résultats positifs chez 7 syphilitiques, négatifs chez 32 sujets non syphilitiques, et positifs aussi dans un cas de chlorose et dans un cas de fièvre paludéenne tierce.

Brown et Dale[2] n'ont observé de réaction positive en dehors de la syphilis, que dans les cas d'anémie intense, où le mercure peut avoir une action dissolvante sur les globules.

Jones[3] a fait cette recherche chez 35 syphilitiques et 18 autres malades. Dans 17 cas non traités de syphilis en activité, la réaction fut positive 13 fois et négative 4 fois ; 15 cas de chancre donnèrent seulement 7 résultats positifs ; l'épreuve fut négative dans 2 cas de syphilis latente et dans un cas de syphilis en traitement.

Da Costa a eu des résultats positifs dans 9 cas de syphilis ; mais il pense pourtant que les exceptions nombreuses, signalées à la réaction de Justus, ne permettent de lui reconnaître qu'une faible valeur diagnostique.

E. — AFFECTIONS PARASITAIRES

Certains parasites intestinaux sont la cause d'anémies graves.

L'*ankylostome duodénal*, nématode de 5 à 10 millim., vit en quantité parfois considérable dans l'intestin et produit, avec sa bouche pourvue de dents, des hémorragies intestinales peu abondantes mais continues. Peut-être le ver agit-il aussi par la sécrétion de produits toxiques ? Arslan a extrait des urines des malades une substance toxique dont l'injection à des lapins reproduit les symptômes de l'anémie. Lussana[4] a provoqué la diminution rapide des globules

[1] CABOT et MERTIUS. *Boston med. Journ.*, 1899, t. CXL, p. 313.
[2] BROWN et DALE. *Cincinnati Lancet Clinic*, 1900, t. XLIV, p. 261.
[3] JONES. *New-York med. J.*, 1900, t. LXXI, p. 513.
[4] LUSSANA. *Rivista clin.*, 1889, n° 4,

rouges et leur décoration chez des lapins inoculés avec des urines d'individus atteints d'ankylostomasie.

La présence de l'ankylostome dans le duodénum produit tantôt une hypoglobulie légère, accompagnée d'une perte plus considérable d'hémoglobine, tantôt une hypoglobulie intense et progressive (anémie des mineurs). Cette anémie peut revêtir le type de l'anémie pernicieuse progressive.

Le *bothriocéphale* cestode de 6 à 10 millim., vivant dans l'intestin, produit aussi une hypoglobulie souvent intense.

Un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels Reyher [1], Rüneberg [2], Shapiro [3], et en particulier Schaumann, Dehio, Rosenqvist, Strauss et Rohnstein, J. Courmont et André, ont étudié les caractères de l'anémie produite par le bothriocéphale [4]. Le nombre des globules rouges s'abaisse considérablement ; il varie de 395 000 à 2 150 000 et est en moyenne de 1 300 000; la quantité d'hémoglobine n'atteint plus que 10 à 53 p. 100, en moyenne 24 p. 100. La valeur globulaire oscille entre 0,90 et 1,62; elle est, en général, légèrement supérieure à 1. Le diamètre globulaire moyen est un peu supérieur à la normale ; les microcytes et macrocytes sont très nombreux; quelques globules rouges sont polychromatophiles ; tous sont déformés. On trouve toujours des normoblastes et des mégaloblastes en proportion variable, quelques-uns en karyokinèse. Les plaquettes sanguines sont plus rares que normalement. Les leucocytes sont en nombre normal et souvent même inférieur à la normale ; il y a souvent une mononucléose.

Ces caractères du sang, joints aux symptômes cliniques, permettent de considérer le bothriocéphale comme une des causes capables de provoquer l'anémie pernicieuse progressive la plus typique. Toutefois Biermer, Quincke, Litten n'admettent pas cette opinion.

L'anémie bothriocéphalique s'expliquerait, suivant Shapiro, par une action toxique du parasite; Schaumann [5], Tallqvist ont produit de

[1] Reyher. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, XXXIX, p. 31.
[2] Runeberg. *Ibid.*, XXVIII, p. 499 ; et XLI, p. 304.
[3] Shapiro. *Zeit. f. klin. Med.*, XIII, p. 416.
[4] Voir pour la bibliographie : Fedoroff. *L'anémie bothriocéphalique.* Thèse Paris, 1902.
[5] Schaumann. *Zur Kenntniss der sogenannten Bothriocephalus-anæmie.* Berlin, 1894 : — Schaumann et Tallqvist. *Deut. med. Wochen.*, 19 mai 1898.

l'anémie chez des chiens en leur injectant des extraits de bothriocéphale ; Vlaief a eu des résultats négatifs chez le lapin.

Shapiro, Viltshur, Bard pense que le bothriocéphale malade, ou mort et putréfié dans l'intestin, est seul capable de donner naissance à des substances toxiques. Cela expliquerait pourquoi beaucoup de sujets ayant des bothriocéphales dans l'intestin ne deviennent pas anémiques. En effet, le bothriocéphale, hôte habituel de certains poissons, est observé très fréquemment à l'état de parasite chez les habitants des bords du lac Léman et de la mer Baltique. La plupart des sujets n'en souffrent nullement, bien qu'ils hébergent parfois le parasite depuis de longues années et en grande quantité (70 à 80 vers).

J. Courmont et André [1] pour expliquer que l'anémie ne survient que chez un petit nombre des individus porteurs de bothriocéphales, invoquent plutôt une prédisposition individuelle qui rend le sujet plus sensible à l'intoxication.

Si les causes qui favorisent la production de l'anémie bothriocéphalique nous échappent, il n'est cependant pas douteux que le ver soit la cause d'une anémie grave chez certains malades. En effet, l'expulsion du ver amène la guérison de l'anémie ; Rosenqvist [2], dans 21 cas d'anémie pernicieuse bothriocéphalique a toujours vu la guérison survenir après expulsion du parasite, sans aucune autre médication. La guérison peut se voir même dans les cas où le nombre des globules rouges est tombé très bas (à 500 000 dans une observation de Strauss et Rohnstein, à 1 100 000 dans un cas de Bard) [3].

Pourtant les lésions peuvent être assez profondes pour que, même après l'expulsion du ver ou après l'administration d'un antelminthique, la guérison ne se produise pas, comme dans les cas cités par Müller, par Lichtheim, par Bard.

Reckzeh [4] a attribué au *tœnia* un cas d'anémie pernicieuse progressive.

[1] J. Courmont et André. *Journal de physiol. et de path. générales*, 15 mars 1903, p. 353.
[2] Rosenqvist. *Zeit. f. Biologie*, 1903, XLIX, p. 193.
[3] Bard. *Semaine médicale*, 23 juillet 1902.
[4] Reckzeh. *Berlin. klin. Woch.*, 21 juillet 1902.

E. NÉOPLASMES

Cancer. — Le cancer est une des affections les plus fortement anémiantes. Hayem a bien établi l'importance diagnostique de l'anémie intense avec hyperleucocytose des cancéreux.

L'anémie du cancer relève de diverses *causes*.

Les hémorragies, les ulcérations, point de départ d'infection, influent fortement sur la déglobulisation. Les cancers du tube digestif, en particulier ceux de l'estomac, agissent par la dénutrition profonde qu'ils amènent.

Le principal facteur de l'anémie parait être la résorption des produits toxiques du cancer ; en effet, l'anémie est souvent extrêmement intense dans les cancers latents ; et dans certains cas d'anémie pernicieuse progressive, en apparence primitive, on a trouvé à l'autopsie un cancer d'un organe, surtout de l'estomac. Ces toxines cancéreuses produisent peut-être une action hémolysante, ainsi que F. Müller l'a admis. Maragliano a montré que le sérum des cancéreux avait un pouvoir globulicide augmenté. Grawitz pense plutôt que les toxines cancéreuses ont une action lymphagogue et amènent une dilution du sang ; il a essayé de le démontrer directement en injectant à des lapins des extraits hydro-alcooliques de tumeurs cancéreuses, ce qui produit une diminution de la densité et du résidu sec du sang et du sérum.

Tous les cancers n'anémient pas au même degré. Les cancers tube digestif, par suite de la dénutrition qu'ils produisent, les cancers de l'estomac, de l'intestin, de l'utérus, etc., par suite des hémorragies, les cancers à développement rapide et à métastases nombreuses produisent en général une anémie très intense.

Il y a d'ailleurs des variations particulières dont la cause nous échappe. Certains cancers anémient fortement, d'autres non, de sorte qu'on a pu décrire une forme anémique et une forme marastique du cancer.

Le *nombre des globules rouges* diminue en général à mesure que la maladie progresse : faible au début, l'anémie devient intense à une période avancée. Les cancéreux que l'on observe dans les hôpitaux sont en général très anémiés.

Strauss et Rohnstein ont trouvé, comme moyenne du nombre de globules dans différents cancers, 2 933 000 ; dans quelques cas le chiffre dépassait 4 000 000 ; dans d'autres il était inférieur à 2 000 000.

Le nombre des hématies peut tomber extrêmement bas, surtout dans les cancers qui empêchent la nutrition ou qui s'accompagnent d'hémorragies ; le cancer de l'estomac et celui du foie sont des plus anémiants.

Chez des cancéreux de l'estomac, Menetrier et Aubertin [1] ont vu le nombre des globules rouges tomber à 1 333 000, Grawitz à 500 000. Limbeck a cité un cas de cancer gastrique avec hémorragies où le chiffre globulaire tomba plus d'une fois au-dessous de un million. Hanot et Gilbert ont trouvé seulement 600 000 hématies dans un cas de cancer hépatique massif. Wlaiew 850 000 dans un cas de cancer du foie.

Parfois, au contraire, le cancer, même le cancer du tube digestif, même lorsqu'il a produit un degré avancé de cachexie, ne déglobulise pas. Ainsi Cabot, sur 72 cas de cancer gastrique, a trouvé 34 fois plus de 4 millions de globules, et 19 fois plus de 5 millions. Osterspey [2] a vu 5 millions de globules et 98 p. 100 d'hémoglobine, trois mois après le début apparent du cancer de l'estomac, et 4 544 000 globules avec 82 p. 100 d'hémoglobine chez un malade atteint de la même affection qui avait perdu en un an 100 livres de son poids. Laache a vu la même conservation du sang chez une malade atteinte de cancer de l'utérus avec hémorragies.

Il est possible que le défaut d'absorption de liquides dans les cancers digestifs favorise la concentration du sang. C'est l'opinion de Leichtenstern et de Patrigeon [3] qui, dans certains cas de cancer gastrique, ont trouvé le nombre des globules rouges et la quantité d'hémoglobine normaux peu de temps avant la mort. Il est possible aussi qu'il y ait des cancers plus ou moins toxiques, des globules sanguins plus ou moins résistants.

Le cancer de l'œsophage est tout à fait remarquable à cet égard ;

[1] Menetrier et Aubertin. *Arch. gén. de méd.*, juin 1902.
[2] Osterspey. *Berlin. klin. Woch.*, 1892, p. 271.
[3] Patrigeon. Thèse Paris, 1877.

malgré la cachexie, il s'accompagne souvent d'une concentration du sang. V. Noorden a vu dans deux cas le résidu sec atteindre 26,5 et 27, 3 °/₀ (au lieu de 21-22 °/₀ normal). Mais en même temps la masse du sang est diminuée, il y a oligémie, comme Ewing l'a observé dans deux cas.

Enfin, dans certains cas, la conservation d'un nombre normal de globules peut être due à la dyspnée chronique qu'entraîne le cancer, comme l'un de nous [1] l'a vu dans un cas de cancer de l'œsophage propagé au larynx.

L'*hémoglobine* est toujours plus fortement et plus précocement diminuée que le nombre des globules rouges. Ewing n'a jamais vu un cancer viscéral positivement diagnostiqué, sans qu'il y eut déjà une diminution de l'hémoglobine. Cependant il peut y avoir une proportion normale d'hémoglobine dans certains cas accompagnés d'hyperglobulie.

La diminution de l'hémoglobine est progressive. Durant la plus grande partie de l'évolution du cancer, le chiffre de l'hémoglobine est au-dessous de 75 p. 100. Dans les cancers chirurgicaux de Bierfreund et de Reinbach [2], il variait de 18 à 80 p. 100. Dans les cancers viscéraux, la perte en hémoglobine est, ainsi qu'il résulte de l'ensemble des recherches, plus marquée que dans les cancers périphériques. Les examens de Sailer et de Taylor [3], portant sur 21 cas, ont donné constamment une moyenne de 26 p. 100, mais c'est là chiffre exceptionnel.

Suivant Bierfreund [4], la réparation de l'hémoglobine après l'opération d'un cancer, se fait beaucoup plus lentement qu'après l'ablation d'une tumeur non cancéreuse.

De ces faits, il résulte que la *valeur globulaire* est ordinairement inférieure à l'unité ; c'est là un caractère important de l'anémie cancéreuse, qui se retrouve même dans les cas très graves (Ewing, Mouisset [5], Daland [6]). Ainsi dans un cas de cancer gastrique avec

1 Marcel Labbé. *Soc. de Biologie*, janvier 1903.
2 Reinbach. *Langenbeck's Archiv.*, t. XLVI, p. 486.
3 Sailer et Taylor. *Internat. med. Magaz.*, t. VI, p. 404.
4 Bierfreund. *Langenbeck's Arch.*, 1890, t. XLI, p. 1.
5 Mouisset. *Revue de médecine*, 1891, p. 895.
6 Daland. *Fortsch. d. Medicine*, 1891, n° 20.

anémie intense, nous avons vu, à un premier examen 2 573 000 hématies, avec 5 p. 100 d'oxyhémoglobine, et une valeur globulaire de 0,73 ; un mois plus tard, on ne trouvait plus que 1 900 000 globules rouges avec 3 p. 100 d'oxyhémoglobine et une valeur globulaire de 0,55.

Pourtant, mais d'une façon toute exceptionnelle, lorsque l'anémie est très intense et que la cachexie est ancienne, les dimensions des globules peuvent augmenter, ainsi que la quantité proportionnelle d'hémoglobine, et la valeur globulaire peut dépasser la normale, comme dans l'anémie pernicieuse. Lazarus a observé ainsi un cas de cancer gastrique, où l'anémie présenta d'abord le type secondaire avec valeur globulaire inférieure à l'unité, et plus tard le type pernicieux avec valeur globulaire supérieure à l'unité.

Les globules rouges présentent des *altérations* assez marquées. Ils sont de dimensions très inégales ; on rencontre plus de microcytes que de mégalocytes, leur forme est très irrégulière (poïkilocytose) ; on trouve des globules contractiles ou pseudo parasites de Hayem.

La poïkilocytose n'est pas en rapport avec le degré de l'hypoglobulie. Grawitz a vu la dégénérescence granuleuse de beaucoup d'hématies dans 10 cas de cancer de l'estomac.

Les *hématies nucléées* se rencontrent assez souvent ; 10 fois sur 35 cas, Strauss et Rohnstein en ont trouvé. On les voit surtout dans les cas ou l'anémie est considérable. Jez les aurait rencontrées très fréquemment dans le cancer de l'estomac, même quand l'anémie est modérée : il leur accorde, pour cette raison, une valeur dans le diagnostic du cancer d'avec l'ulcère de l'estomac. Ce sont, en général, des normoblastes ; deux fois il y avait des mégaloblastes avant la mort. Rieder, Oleynik, Dunin, ont trouvé aussi des hématies nucléées dans les mêmes conditions.

Dans les formes anémiques du cancer de l'estomac, où les signes locaux sont peu apparents tandis que l'anémie attire principalement l'attention, le diagnostic est parfois difficile avec l'*anémie pernicieuse progressive* non cancéreuse. La distinction peut être basée sur les caractères hématiques suivants :

1° Le nombre des globules tombe en général plus bas dans

l'anémie pernicieuse que dans le cancer. Pour Henry[1], quand le chiffre des globules tombe au-dessous de 1 500 000 il ne s'agit pas de cancer ; si cette règle s'applique à la majorité des cas, elle n'est cependant pas absolue, car nous avons cité des cancers où le chiffre globulaire était tombé au-dessous de 1 million ; d'autre part, Neusser a rapporté des cas d'anémie pernicieuse avec 2 millions et même 3 millions de globules rouges ;

2° L'hémoglobine subit dans le cancer une diminution relativement plus forte que celle des globules, de sorte que la valeur globulaire est inférieure à 1, tandis que dans l'anémie pernicieuse, la valeur globulaire est supérieure à l'unité. Cette règle s'applique aussi à la majorité des cas ;

3° Les hématies nucléées sont moins abondantes dans le cancer que dans l'anémie pernicieuse ; ce sont plutôt des normoblastes que des mégaloblastes ;

4° Enfin l'anémie s'accompagne d'hyperleucocytose dans le cancer tandis qu'il y a plutôt hypoleucocytose et mononucléose dans l'anémie pernicieuse progressive.

La forme de l'anémie ne peut guère servir à distinguer le cancer de l'ulcère de l'estomac. Pourtant, dans *l'ulcère de l'estomac*, l'anémie est en général beaucoup moins marquée que dans le cancer. Le plus souvent il n'y a qu'une anémie modérée ; après les hémorragies, le sang se répare assez vite.

Sarcome. — Il produit une anémie comparable à celle du carcinome. Pour Hayem, Laker[2], Limbeck, Sadler[3], Rieder, Bierfreund, Cabot, il est impossible de trouver une différence entre les deux. Cependant Reinbach admet que le sarcome est encore plus déglobulisant que le carcinome. Limbeck pense au contraire que le sarcome altère moins rapidement le sang.

Les globules rouges nucléés sont moins fréquents dans le sang qu'au cours du carcinome.

Le *sarcome des os* paraît agir d'une façon particulière. Alexandre

[1] Henry. *Arch. f. Verdauungs Krankh.*, 1898,, t. IV, p. 1.
[2] Laker. *Wien. med. Woch.*, 1886, n° 18.
[3] Sadler. *Fortsch. d. Medicin.*, 1892, suppl[t] sept., p. 38.

a trouvé dans un cas d'ostéosarcome des vertèbres et du sternum plus de 6 millions d'hématies et 52 000 leucocytes. Dans les cas d'ostéosarcome observés par Grawitz, Ehrlich, Mosler et Gast [1], Fede, Haussler [2], le sang présentait les caractères de l'anémie pernicieuse progressive.

Végétations adénoïdes. — Chez les enfants porteurs de végétations adénoïdes et atteints de cachexie adénoïdienne, Sabrazès et Lichtwitz [3] ont vu que le nombre des globules rouges était légèrement diminué, ainsi que la quantité d'hémoglobine. Après l'ablation des végétations, le sang tend à se rapprocher de l'état normal.

G. — INTOXICATIONS

Intoxication saturnine. — L'intoxication saturnine est celle dont l'action est le plus fortement anémiante. Les accidents aigus, comme les accidents chroniques, s'accompagnent d'une hypoglobulie telle que le chiffre des globules rouges est souvent diminué de moitié ; dans un cas de Brochin, il n'y avait plus que 1 300 000 globules rouges ; l'hémoglobine baisse fortement ; la valeur globulaire devient inférieure à 1. Cette hypoglobulie est persistante et diminue lentement, même quand les malades sont soustraits à l'influence du plomb.

Malassez [4] a signalé une augmentation légère du diamètre des globules rouges, et une augmentation de leur rigidité avec perte d'élasticité ; il a vu des mégaloblastes dans les cas graves.

Sabrazès et Grawitz ont insisté sur les altérations des globules rouges (granulations basophiles des hématies), si spéciales à l'intoxication saturnine, qu'elles pourraient servir à en établir le diagnostic.

Hayem attribue la déglobulisation à l'action directe du plomb sur les hématies. Maragliano admet que le sérum des saturnins acquiert un pouvoir globulicide. Cependant l'action hémolysante du plomb paraît beaucoup plus faible que celle de certains poisons que nous étudierons plus loin ; Gravitz oppose précisément l'altération presque

[1] MOSLER et GAST. *Deut. med. Woch.* 1885.
[2] HAUSSLER. Inaug. Dissert. Greifswald.
[3] SABRAZÈS et LICHTWITZ. *Etat du sang chez les adénoïdiens.* Paris, Masson et Cie, 1900.
[4] MALASSEZ. *Soc. de biologie*, 6 déc. 1873 ; et *Ibid.*, 5 janvier 1889.

constante des hématies à leur destruction rare au cours de l'intoxication saturnine.

Intoxication mercurielle. — Elle produit aussi quelquefois une hypoglobulie comparable à la précédente.

Poisons chimiques. — Un certain nombre de poisons chimiques possèdent une action spécifique sur les globules rouges du sang et produisent des hypoglobulies rapides et considérables.

Les intoxications par ces poisons spéciaux du globule rouge ont été très étudiées, soit cliniquement chez l'homme, à l'occasion des empoisonnements accidentels qui s'observent de temps en temps, soit surtout expérimentalement chez des animaux, dans le but d'observer les altérations du sang et les processus de dégénération et de régénération hématique.

Les expériences ont été faites principalement avec la toluylène diamine, la phénylhydrazine, la pyrodine, l'ammoniaque, l'acide pyrogallique, le nitrobenzol, les multiples dérivés de l'aniline, etc.

Ehrlich et Lindenthal[1] ont étudié le sang dans un cas d'intoxication accidentelle par le *nitrobenzol*. Dix heures après les symptômes initiaux, le sang était d'une couleur chocolat, le sérum brunâtre, par suite de la méthémoglobine qui disparut au 8e jour. Les hématies diminuèrent rapidement (2 275 000 au 5e jour, 900 000 au 19e jour, avant la mort). Les hématies polychromatiques et fragmentées étaient fréquentes. Les hématies nucléées furent trouvées d'abord rares au 3e jour, dans la suite en très grand nombre, et de toutes dimensions. Au 9e jour, les leucocytes, d'abord rares, montèrent soudainement à 61 000 et les hématies nucléées à 24 700. Il était difficile de distinguer entre les karyorhexis de certaines hématies nucléées et la dégénération granuleuse. L'hémoglobine tomba à 40 p. 100 ce qui, avec 900 000 hématies, donnait une forte valeur globulaire. Parmi les globules blancs. il y avait beaucoup de myélocytes, de sorte qu'à un moment le sang présentait l'aspect de la leucémie.

Mohr[2] a étudié les modifications du sang chez une dizaine d'ouvriers intoxiqués par la fabrication du benzol et de ses composés. Il

[1] Ehrlich et Lindenthal. *Zeit. f. klin. Med.*, 1896, t. XXX, p. 427.
[2] L. Mohr. *Deut. med. Woch.*, 1902, n° 5, p. 73.

a trouvé un grand nombre d'hématies fragmentées, de volume et de forme très variables ; une dégénérescence hémoglobinémique de beaucoup d'hématies, et des hématies à noyau.

Borodouline [1], en empoisonnant d'une façon chronique des animaux par le pyrogallol, a obtenu une véritable anémie pernicieuse progressive.

Heinz [2] a étudié expérimentalement les altérations du sang à la suite de l'intoxication par une série de poisons chimiques. En injectant à un lapin une dose de 1-3 gr. d'*éther éthylamidobenzoïque*, il a produit une anémie suivie d'une réparation sanguine. Déjà, un jour après l'injection, les globules rouges sont très altérés ; ils ne forment plus de piles, et présentent dans leur protoplasma des granulations réfringentes colorables par le violet de méthyle.

Le nombre des globules rouges s'abaisse progressivement et atteint un minimum de 1 million au 4e jour ; donc 5 millions de globules ont été détruits par l'intoxication. L'aspect particulier des globules altérés permet de les distinguer des globules sains et de suivre par des numérations successives la réparation sanguine. On assiste ainsi à la disparition des globules altérés et à l'apparition des globules nouveaux. Les globules altérés sont éliminés en l'espace de 12 jours et même moins. Tous ne seraient pas détruits, suivant Heinz ; mais un certain nombre se débarrasseraient au niveau de la rate de leurs granulations basophiles, et pour ainsi dire rajeunis, repasseraient dans la circulation. La régénération globulaire commence dès le premier jour ; elle est achevée au 20e jour ; il s'est donc refait environ 6 millions de globules en 20 jours, soit 300 000 par jour.

Les nouvelles hématies sont très semblables aux anciennes ; cependant elles ont des diamètres très variés, et plus grands en moyenne que ceux des anciennes ; leur forme biconcave est souvent peu marquée, elles sont plutôt globuleuses ; elles sont moins colorées, moins riches en hémoglobine, polychromatiques ; les hématies nucléées sont peu nombreuses.

[1] Borodouline. *Arch. russes de pathologie*, t. VIII, fasc. 5, p. 441.

[2] Heinz. *Beitr. z. path. Anat.*, 1901, p. 299 ; et *Virchow's Archiv.*, Bd. CXXII, S. 112.

Avec d'autres poisons, Heinz a obtenu des actions analogues : l'aniline, le toluylènediamine (0 gr. 5 en injection sous-cutanée), l'amidophénol, le nitrobenzol, le dinitrobenzol, le nitrite de sodium, la phénylhydrazine, la phénylhydroxylamine, etc., se comportent de même. L'antifébrine diminue seulement le nombre des globules rouges. La phénacétine, l'antipyrine, le chlorate de potasse, le phénol, le pyrogallol, sont beaucoup moins actifs.

Citons encore, parmi les poisons chimiques agissant sur le sang : l'hydrogène arsénié, puissant destructeur d'hématies ; le gaïacol (Wyss) ; les glycosides, la saponine ; les acides biliaires ; l'oxyde de carbone, l'hydrogène sulfuré, le bioxyde d'azote, l'acide cyanhydrique, qui ne détruisent pas les globules, mais se combinent avec l'hémoglobine pour former un corps impropre à la respiration.

Ces poisons chimiques agissent diversement sur le sang en vertu :

1° De leur spécificité, les uns étant beaucoup plus nuisibles que les autres ; Gravitz distingue à cet égard deux modes d'action : α la plasmotropie, où les hématies sont altérées dans le sang, mais ne se détruisent que dans les organes hématopoïétiques ; il n'y a pas d'hémoglobine mise en liberté dans le plasma sanguin ; β la plasmolyse où les hématies sont détruites dans le sang et l'hémoglobine passe dans le plasma ;

2° De la dose à laquelle ils sont employés ; une faible dose altère seulement les hématies, une forte dose les détruit ; ainsi, avec la pyrodine, on peut obtenir, comme Tallqvist l'a montré, soit la plasmotropie, soit la plasmolyse ;

3° De l'accoutumance de l'organisme ; Tallqvist a vu que les animaux pouvaient s'accoutumer et devenir plus résistants à l'action de la pyrodine ; de sorte que, chez ceux qui avaient déjà été intoxiqués par cette substance, il fallait une dose plus forte que la première fois pour reproduire de l'anémie ; mais l'accoutumance ne se produit pas avec tous les poisons ;

4° Des prédispositions et des résistances individuelles, dont il faut toujours tenir compte ; ainsi la dose toxique d'un même corps n'est pas la même chez l'homme et chez les animaux, ni chez les divers animaux.

Des poisons *d'origine végétale*, comme le suc de quelques cham-

pignons, les glycosides contenus dans certaines plantes, l'extrait éthéré de fougère mâle (Grawitz, Georgiewski), les toxines microbiennes (Besredka, Breton), exercent aussi une action destructive sur les hématies.

D'autres poisons sont *d'origine animale ;* tels les venins des serpents, des scorpions, les sérums hémolytiques, etc.

Les *brûlures* des tissus donnent naissance à des substances très toxiques qui altèrent et détruisent les globules rouges, en produisant de l'hémoglobinurie. On a voulu attribuer à la destruction des hématies la mort des brûlés (Lesser) ; mais les altérations sanguines sont toujours trop minimes dans ces cas pour expliquer la mort.

Quand la destruction sanguine est modérée, les déchets des globules rouges et l'hémoglobine sont éliminés par l'organisme. Si la destruction est plus abondante, les déchets globulaires et le pigment ocre s'accumulent dans les organes hématopoïétiques, en particulier dans la rate ; l'hémoglobine est transformée, au niveau du foie, en pigment biliaire et il peut en résulter un ictère par pleiochromie. La destruction hématique est-elle rapide et considérable, le foie devient insuffisant à transformer l'hémoglobine mise en liberté et celle-ci est éliminée par le rein, d'où la production d'hémoglobinurie, et parfois même d'anurie par encombrement des canalicules urinifères.

Il nous faut rapprocher de ces faits un certain nombre de syndrômes toxiques qui s'accompagnent aussi d'hypoglobulie :

Hémoglobinurie paroxystique. — Les accès d'hémoglobinurie paroxystique dus au froid, à la syphilis, au paludisme, etc., s'accompagnent d'une destruction abondante de globules rouges. Brestowe et Copeman ont vu, chez un même malade, la perte globulaire varier après les accès de 129 000 à 824 000. Grawitz a vu une diminution de 1 130 000 après un seul accès ; c'est d'ailleurs un chiffre exceptionnel ; habituellement la diminution des hématies n'est pas si marquée parce que le spasme des vaisseaux et l'augmentation de la diurèse amènent une concentration du sang durant l'attaque.

Pour la même raison, et aussi parce que l'hémoglobine ne disparaît pas aussitôt du sérum, l'abaissement de la quantité d'hémoglobine du sang ne se montre qu'un certain temps après l'accès.

Frazer [1] a trouvé une augmentation de 10 p. 100 d'hémoglobine une heure après le début de l'accès. Ordinairement la diminution est de 5 à 10 p. 100 après l'accès. Suivant Ponfick [2], il faut qu'un sixième au moins de l'hémoglobine du sang ait été détruit pour que l'hémoglobinurie apparaisse.

L'examen du sang après les paroxysmes montre tous les signes d'une destruction hématique. Les globules rouges ne forment plus de piles; on trouve beaucoup d'hématies très pâles ou fragmentées. Après des accès répétés, apparaissent des mégalocytes.

Cependant les altérations peuvent faire défaut; les hématies ne sont pas toujours décolorées. Il en était ainsi dans un cas de Kohler et Obermayer [3] où cependant les hématies avaient diminué de 650 000 et l'hémoglobine de 10 p. 100.

La réparation du sang est généralement rapide. Bristowe et Copeman [4] ont vu une augmentation de 500 000 hématies après 5 jours, et de 600 000 après 6 jours.

Cependant, il peut persister une anémie plus ou moins marquée, associée quelquefois à une hypertrophie de la rate.

Ictère. — Le plus souvent on note une hypoglobulie en rapport avec la gravité du cas. Quelquefois cependant, on a vu une hyperglobulie en rapport avec la concentration du sang chez les ictériques (Becquerel et Rodier, Grawitz, Limbeck, V. Noorden).

Rachitisme. — L'anémie est la règle chez les rachitiques. Généralement il s'agit d'une anémie légère, avec abaissement plus marqué de l'hémoglobine que des globules (Felsenthal [5], Morse [6]). Il y a souvent des hématies nucléées.

Quelquefois, l'anémie est intense ; elle peut même se développer rapidement, comme dans le cas de V. Jaksch, et dans celui de Luzet, où les globules diminuèrent de 500 000 en trois semaines. Le plus souvent, la déglobulisation est lente et s'accompagne d'une hypertrophie de la rate et même du foie.

[1] FRAZER. *Edinburgh med. Journal*, 1897. . II, p. 313.
[2] PONFICK. *Virchow's Archiv.*, 1888, p. 445.
[3] KOHLER et OBERMAYER. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XIII, p. 163.
[4] BRISTOWE et COPEMAN. *Lancet*, 1889, t. II, p. 256.
[5] FELSENTHAL. *Arch. f. Kinderheilk.*, t. XVII, p. 333.
[6] MORSE. *Boston med. a. surg. J.*, t. XXXVI, p. 369.

L'hémoglobine baisse, en général, moins que les hématies.

Exceptionnellement, l'anémie devient pernicieuse, progressive, comme dans deux cas de Monti et Berggrun[1].

Scorbut. — Le scorbut anémie. Le chiffre des globules tombe dans la plupart des cas entre 3 et 4 millions ; mais, s'il y a des hémorragies abondantes, la déglobulisation est plus intense, comme dans les cas de Bouchut, où après trois semaines d'épistaxis permanente, le nombre des globules rouges était réduit à 557 000. Les observations de Uskow[2], Hayem, Wieruschky, Albertoni[3], montrent que les hématies varient en nombre et en dimension, d'après la durée et la sévérité du cas. Dans des cas graves, Litten a vu de nombreux mégalocytes et des microcytes. Albertoni a vu la dissolution des hématies dans le plasma ; beaucoup d'observateurs ont décrit des hématies pâles ou fragmentées en grand nombre. La valeur globulaire est faible (0,50 d'après White). Becquerel et Albertoni trouvent ici la proportion de fer plus faible que dans toute autre anémie.

Maladie de Barlow. — On voit tous les degrés d'anémie post-hémorragique, jusqu'au cas fatal de Reinert, dans lequel l'hémoglobine tomba à 17 p. 100 et les hématies à 976 000.

Maladie d'Addison. — Cette affection s'accompagne ordinairement d'une hypoglobulie assez marquée (2 733 000 à 3 280 000 hématies dans les cas de Tschirkolf ; 1 120 000 dans un cas de Neumann). Les globules rouges sont peu altérés, mais les microcytes sont quelquefois très abondants, Par contre, il est d'autres cas où l'on trouve de l'hyperglobulie (7 700 000 dans un cas de Neumann)[4].

Nothnagel[5], Neusser[6], pensent que l'hypoglobulie n'est pas une conséquence habituelle de la maladie d'Addison et que si elle se produit, elle résulte des complications plutôt que de la maladie elle-même (cancer, tuberculose, diarrhée).

[1] Monti et Berggrun. *Cronische anæmie dis Kindelsalter*, 1893.
[2] Uskow. *Centr. f. d. med. Wissensch.*, 1878, p. 499.
[3] Albertoni. *Il Policlinico*, 1895, II, p. 177.
[4] Neumann. *Deut. med. Woch.*, 1894, p. 105.
[5] Nothnagel. *Zeit. f. klin. Med.*, t. IX, 1885.
[6] Neusser. Die Erkrankung der Nebennieren, *Nothnagel's spec. Path. u.* Ther., 1892.

Hamel [1], Grawitz admettent qu'il se produit quelquefois chez les addisoniens une diminution de la masse sanguine qui amène une concentration relative du sang et masque la déglobulisation ; dans ces cas, le fait principal est l'oligénie.

Landouzy et Marcel Labbé ont eu l'occasion d'observer un cas d'insuffisance surrénale aiguë avec oligémie : il s'agissait d'une jeune femme qui, à la suite d'une affection utérine aiguë, présenta le syndrome addisonien complet. Malgré la pigmentation, le teint était extrêmement pâle, la peau paraissait exsangue ; la pression vasculaire était extrêmement abaissée, et cependant l'examen du sang fait 4 jours avant la mort montrait 4 774 000 hématies et 11 p. 100 d'oxyhémoglobine. Il est évident que dans ce cas la pâleur tenait bien à une véritable oligémie et non à une hypoglobulie.

Goître exophtalmique. — Quelques cas sont accompagnés d'anémie généralement légère (27 sur 64, Bramwell). Zappert a vu 2 cas avec 2 800 000 et 2 700 000 hématies et 32-30 p. 100 d'hémoglobine. Hayem a vu souvent coïncider le goître et la chlorose ; Capitan admet que certaines chloroses sont d'origine thyroïdienne.

Myxœdème. — Vaquez, Bramwell, Murray ont étudié le sang des myxœdémateux adultes et jeunes. Ils ont vu que le nombre des globules rouges est très variable suivant les cas, égal, supérieur ou inférieur à la normale ; l'hyperglobulie serait toujours en rapport avec un certain degré de cyanose et de stase périphériques. Chez l'adulte, le nombre des hématies est souvent normal (Krœpelin, Schatten). Chez l'enfant, sauf le cas de cyanose périphérique, il est toujours abaissé.

L'abaissement du chiffre de l'hémoglobine chez les myxœdémateux, son augmentation à la suite du traitement, ont été signalés par Mendel, Lichtenstein, Schötten, Masoin et Vaquez.

Le traitement augmente progressivement le chiffre des globules ; mais assez lentement, plus lentement que le chiffre d'hémoglobine ; quelquefois même l'augmentation est précédée par une diminution en rapport avec la disparition de la cyanose ; Bramwell a vu un traitement thyroïdien trop intensif produire de l'anémie, tandis qu'un traitement plus modéré aidait ensuite le sang à se réparer.

[1] HAMEL. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, t. LXXI, 1901, p. 240.

Krœpelin[1], Vaquez[2] ont signalé l'augmentation du diamètre des globules (8,24 μ en moyenne dans un cas de Vaquez); le diamètre globulaire diminue par le traitement.

Vaquez a signalé aussi dans plusieurs cas, la présence de globules rouges à noyau en très petit nombre. Ce serait, suivant la remarque de Hayem, la caractéristique d'un état infantile du sang.

Dans un cas de myxœdème infantile, observé chez un sujet de 19 ans, Marcel Labbé a étudié le sang à plusieurs reprises. Il n'y avait pas d'anémie bien notable ; le chiffre des globules rouges a varié entre 4 061 000 et 4 402 000 ; l'hémoglobine entre 12 et 13 p. 100 ; il n'y avait pas de globules rouges à noyau.

TROUBLES DE LA NUTRITION

Alimentation insuffisante. — Une alimentation insuffisante amène à la longue un état d'anémie. C'est le fait qui ressort de l'observation clinique et de l'expérimentation.

De très nombreux travaux ont été faits pour élucider le mode d'altération du sang par inanition et par alimentation insuffisante.

Dans l'*inanition*, il se produit d'abord, ainsi que nous l'avons indiqué plus haut (voir p. 318), une concentration relative du sang. En même temps que le sujet maigrit, la masse du sang diminue et le sang s'atrophie proportionnellement au corps, de sorte que le rapport du poids du sang au poids du corps reste constant (Panum[3]).

La diminution du sang résulte surtout d'une perte d'eau et d'albumine, qui passent dans les tissus ; au contraire, les autres éléments du sang, subissant une déperdition moins grande, paraissent avoir augmenté et le sang se concentre ; le résidu sec du sang augmente ; les sels du sérum augmentent ; le nombre des globules rouges dans un millim. cube de sang, est plus élevé que normalement.

Même si le sujet en inanition absorbe beaucoup d'eau, la masse sanguine diminue proportionnellement au poids du corps ; seulement le sérum devient moins dense et montre une diminution plus importante du résidu sec (Panum).

[1] Kræpelin. *Deut. Arch. f. klin. Medic.*, t. 49, p. 587.
[2] Vaquez. *Soc. méd. des hôpitaux*, 22 janv. 1897.
[3] Panum. *Virchow's Archiv.*, t. XXIX, p. 241, 1864.

Ce n'est qu'après la cessation du jeûne, quand le sujet reprend de la nourriture, qu'un état d'anémie se manifeste. Il tient à ce que les tissus se réparent plus vite que le sang aux dépens de l'alimentation.

Kieseritzky [1] a vu qu'après la fin du jeûne la perte d'eau du sang ne se répare pas aussi vite que celle des tissus, de sorte que le sang reste encore concentré pendant quelque temps; puis la perte en eau du sang se réparant plus vite que la perte en albumine et en globules, le sang se dilue et une hypoglobulie se manifeste.

Les mêmes phénomènes se produisent lorsque le jeûne prolongé n'est pas absolu ou lorsque la nourriture est insuffisante en quantité ; au contraire, si l'inanition dure jusqu'à la mort, la concentration du sang persiste jusqu'au bout.

Lorsque *la nourriture est insuffisante* et n'apporte pas les principes nécessaires à la réparation des tissus, l'anémie se produit. Nasse [2], Verdeil [3], Subbotin [4], Bischoff, Voit [5] ont vu que chez des animaux carnivores, l'alimentation avec du pain au lieu de viande diminue la densité du sang et la quantité d'hémoglobine. Leichtenstern a vu augmenter l'hémoglobine par une alimentation riche.

Cependant, Hösslin [6] n'a trouvé que peu de différence entre le sang de deux chiens recevant l'un une nourriture riche, l'autre une nourriture pauvre en albuminoïdes. Il pense qu'une nourriture insuffisante produit seulement une atrophie du sang proportionnelle à celle du corps, et que l'anémie n'apparaît qu'à la suite de causes pathologiques, la nourriture insuffisante ne permettant pas la réparation du sang. Grawitz conclut de ses expériences sur l'homme qu'une alimentation insuffisante chez un sujet qui travaille, mène à l'anémie : il y a d'abord diminution de l'albumine du sérum, et plus tard altération et diminution des globules rouges.

Bunge [7], Abderhalden [8] et Haüsermann [9] admettent que l'insuffisance de la *quantité de fer* apportée par les aliments peut produire l'anémie.

[1] KIESERITZKY. *Deut. Aerzte zeit.* 1902.
[2] NASSE. *Einfluss der Nahrung auf das Blut.* Marburg, 1850.
[3] VERDEIL. *Liebig's Annal.*, 1849, t. LXIX, p. 89.
[4] SUBBOTIN. *Zeit. f. Biologie*, 1891, t. VII, p. 185.
[5] VOIT. *Zeit. f. Biologie*, 1866, t. II, p. 307 ; et *Ibid* , 1894, t. XXX, p. 511.
[6] V. HÖSSLIN. *Münch. med. Woch.*, 1890, n° 38.
[7] BUNGE. *Zeit. f. Biologie*, t. XII, p. 191.
[8] ABDERHALDEN. *Ibid.*, t. XXXIX, fasc. 4.
[9] HAUSERMANN. *Zeit. f. physiol. Chemic*, 1897, t. XXIII, p. 555.

Heubner et Monti considèrent l'alimentation lactée trop prolongée chez les enfants comme une cause d'anémie. L'insuffisance du fer est surtout nuisible chez les sujets jeunes, dont le développement n'est pas achevé et qui ont besoin de fer pour fabriquer des globules rouges et de l'hémoglobine. Chez eux, l'insuffisance ferrique se traduit par une quantité insuffisante d'hémoglobine dans le sang.

Chez les adultes, quand l'hématopoïèse est terminée, la privation de fer paraît avoir une action moindre ; elle produit un résultat différent : ce n'est pas de la pauvreté en hémoglobine qui se manifeste, mais plutôt une pauvreté du sérum en albumine, une diminution du nombre des hématies, et plus tard seulement une diminution de l'hémoglobine.

D'ailleurs, si on considère la faible quantité de fer (quelques milligrammes), dont un organisme adulte a besoin pour réparer ses pertes quotidiennes, on voit qu'une nourriture, même insuffisante à d'autres égards, apporte toujours une quantité de fer assez grande, de sorte que l'insuffisance du fer dans l'alimentation ne paraît pas jouer un grand rôle dans la production des anémies de l'adulte.

Diarrhée. — Les *diarrhées* causent, dans les formes *aiguës* et passagères, une hyperglobulie parfois considérable (jusqu'à 10 millions dans les diarrhées infantiles, Malassez), aussi une affection comme la dysenterie aiguë, même lorsqu'elle s'accompagne d'hémorragies, n'abaisse-t-elle pas sensiblement le taux des globules rouges; il est rare que le nombre descende au-dessous de 4 500 000.

Dans les formes *chroniques* (dysenterie, diarrhée de Cochinchine), il n'en est plus de même ; l'hypoglobulie est progressive et parfois extrême ; Malassez a trouvé une hypoglobulie allant jusqu'à 760 000 globules dans la diarrhée de Cochinchine ; Maurel a vu le nombre des hématies tomber à 2 000 000 dans la dysenterie chronique ; pourtant la diminution du nombre des globules est encore masquée ici par la concentration du sang due à l'élimination des liquides, car le chiffre globulaire s'abaisse encore quand la diarrhée cesse.

AIR CONFINÉ

Les individus qui vivent longtemps dans l'air confiné sont plus pâles que ceux qui vivent au dehors. Cela ne tient pas à ce qu'ils sont hypoglobuliques, mais plutôt à un défaut de la circulation périphérique. Cependant, les sujets jeunes peuvent dans ces conditions devenir véritablement anémiques. L'anémie relève alors de plusieurs causes ; les poussières , les gaz toxiques, le manque d'oxygène, l'excès d'acide carbonique, le défaut de lumière.

GROSSESSE

Gusserow, Hayem, etc., ont signalé l'influence de la grossesse, en particulier des grossesses repétées, sur la diminution du nombre des globules rouges. La déglobulisation se produit surtout chez les femmes surmenées et mal nourries.

L'anémie peut être extrême ; les hématies sont irrégulières, inégales, inégalement colorées ; quelquefois elles sont de taille supérieure à la normale, la valeur globulaire étant supérieure à l'unité. Si on ajoute à cela la possibilité d'apparition des globules rouges à noyau, la diminution des hématoblastes, on voit que l'aspect du sang rappelle celui de l'anémie pernicieuse progressive. Nous aurons d'ailleurs à revenir sur ces faits.

On comprend facilement comment la grossesse produit l'anémie : les travaux de Bunge, de Krüger ont montré que le nourrisson alimenté exclusivement avec du lait, liquide très pauvre en fer, fabrique de l'hémoglobine aux dépens de réserves ferrugineuses accumulées dans son foie durant la vie fœtale ; ces réserves vont en s'épuisant peu à peu après la naissance, l'alimentation par le lait ne suffisant pas à les renouveler.

Les réserves de fer du nourrisson, assez considérables pour suffire à l'hématopoïèse des premiers mois, viennent de la mère, qui les a cédées au fœtus durant la grossesse. Krüger a vu que l'approvisionnement de fer de la mère, assez considérable au début de la grossesse, va en diminuant au cours de la gestation, de telle sorte qu'il y a un véritable appauvrissement en fer au moment de l'accouchement.

C'est surtout dans la rate que s'accumule le fer chez la mère. Avant la grossesse, la rate de la vache contient 5 fois plus de fer que celle du bœuf (2,17 au lieu de 0,46). A la fin de la gestation, elle n'en contient plus que 0,43. Mais le fer se réaccumule très vite et trois semaines après avoir vêlé, la vache a déjà 0,87 de fer.

Chez la femme, en dehors de la grossesse, le foie et la rate contiennent moins de fer que chez l'homme (Lapicque). Pendant la grossesse, le fer s'accumule dans la rate des femelles pleines (Charrin et Levaditi).

AFFECTIONS NERVEUSES

Beaucoup d'auteurs ont étudié le sang des sujets atteints d'affections nerveuses.

Chez les *paralytiques généraux*, on a trouvé généralement un certain degré d'anémie (Lewis, Steele, Seppili, Capps). Mac Phail a vu que cette anémie progressait en même temps que la maladie.

Dans les diverses espèces de *démence*, on trouve, en général, une anémie modérée (Sutherland, Winckler). Langdon et Bamford ont vu assez souvent une anémie assez marquée chez les mélancoliques. Cette anémie est passagère dans les cas de manie ou de mélancolie paroxystique.

En somme, ces anémies n'ont rien de caractéristique ; elles sont en rapport avec la nutrition insuffisante des malades et sans doute avec la cause, généralement inconnue, qui a provoqué l'affection nerveuse.

Chorée. — On considérait autrefois que l'anémie faisait partie du tableau de la chorée et les anciens auteurs accusaient l'anémie d'être une des causes de la chorée. Il est vrai que les choréiques sont souvent anémiques, mais leur anémie est le plus souvent modérée et peut faire défaut ; elle ne se montre grave que dans les cas où il y a des complications (Burr, Leroux, Zappert, Cabot). Litten a vu deux cas évoluer jusqu'à la mort, avec les apparences de l'anémie pernicieuse. Il est probable qu'ici encore, anémie et chorée sont deux symptômes relevant d'une même cause.

NÉPHRITES

L'état du sang est surtout en relation avec la forme clinique de la néphrite [1].

1° *Néphrite parenchymateuse chronique.* — Les sujets atteints de néphrite parenchymateuse sont habituellement pâles ; mais il ne faudrait pas se fonder sur l'aspet de la peau pour juger de l'anémie de ces malades : une ochrodermie intense peut coïncider avec une proportion presque normale de globules rouges et d'hémoglobine [2]. Nous avons vu, par exemple, une malade atteinte de néphrite épithéliale avec menace d'urémie, présenter, malgré une pâleur extrême, 4 340 000 hématies et 13 p. 100 d'oxyhémoglobine.

Cependant l'hypoglobulie est fréquente au cours des néphrites parenchymateuses. Elle y est généralement modérée.

Le nombre des globules rouges varie dans la majorité des cas entre 3 et 5 millions, la quantité d'hémoglobine entre 40 et 80 p. 100, ainsi qu'il résulte des nombreuses observations de Cabot.

Il y a des exceptions. Leichtenstern et Sörensen ont vu des cas où le nombre des hématies atteignait 4 740 000 et où l'hémoglobine était peut réduite ; Laache et Reinert ont trouvé un chiffre presque normal de globules avec une quantité d'hémoglobine très réduite [3].

D'autre part, Cabot, Grawitz, Sadler [4], ont vu des cas où le nombre des globules tombait au-dessous de 2 millions.

M. Labbé a observé une anémie extrême chez une femme atteinte de néphrite avec anasarque et albuminurie abondante. Il y avait seulement 500 000 hématies, moins de 2 p. 100 d'oxyhémoglobine, des globules rouges pâles, extrêmement irréguliers de forme et de dimensions, des hématies nucléées rares, et une hypoleucocytose avec mononucléose (59 p. 100). Quelques jours après, cette malade fut atteinte de pneumonie ; elle en guérit ; les œdèmes diminuèrent, et le sang se montra moins dilué qu'au premier examen (2 542 000 hématies, avec 8,5 p. 100 d'oxyhémoglobine, des globules rouges

[1] Pieraccini. *Münch. med. Woch.*, 6 janvier 1903.

[2] Marcel Labbé. Les faux anémiques. *Journal des praticiens*, 20 sept. 1902; et les ochrodermies, *Gazette médicale de Nantes*, 1903.

[3] Scherer. *Hæser's Archiv*, t. X, p. 121.

[4] Sadler. *Fortsch. der Medicin*, 1891.

très irréguliers et une mononucléose persistante, quoique moins intense que la première fois).

Ce qui frappe ici, c'est la rapidité avec laquelle les globules rouges ont augmenté de nombre, tandis que les œdèmes diminuaient. Il ne peut s'agir d'une anémie par destruction globulaire ou insuffisance de formation, mais plutôt d'une anémie par dilution du sang, en un mot d'une hydrémie plutôt que d'une anémie.

Ewing pense que la néphrite peut être cause d'anémie pernicieuse : il a quelquefois trouvé chez des sujets atteints de néphrite une anémie intense avec valeur globulaire élevée ; de plus, à l'autopsie de sujets morts d'anémie pernicieuse, il a quelquefois rencontré des lésions de néphrite parenchymateuse. Il pense que la déperdition continuelle des albumines du sang, les troubles de la nutrition peuvent expliquer l'anémie; mais dans la plupart des cas, celle-ci paraît résulter des lésions viscérales multiples (gastrite chronique, cirrhose hépatique, angiosclérose, etc.).

Marcel Labbé [1] a eu l'occasion d'observer deux cas analogues : Dans le premier, il s'agissait d'un sujet atteint d'anémie chronique, progressive, mortelle, chez qui le nombre des globules rouges tomba à 744 000 et même à 418 500, avec une quantité d'hémoglobine inférieure à 3 p. 100, une valeur globulaire supérieure à l'unité, une hypoleucocytose avec mononucléose relative, des hématies nucléées très rares. Durant la vie, on n'apercevait aucune cause capable d'expliquer l'anémie ; à l'autopsie on trouva une néphrite épithéliale.

Il en était de même dans le second cas : le malade avait une hypoglobulie intense (1 000 000), avec valeur globulaire élevée, mononucléose (53 p. 100), hématies nucléées très rares; il avait été soigné autrefois pour une néphrite chronique ; à l'autopsie on découvrit une néphrite.

L'examen du sang, l'évolution de la maladie, dans les cas précités, rappellent l'anémie pernicieuse progressive. Il résulte de ces faits que certaines anémies pernicieuses progressives, paraissent être en relation avec une néphrite. La rétention d'eau dans l'organisme, l'hydrémie, en rapport avec l'hydropisie des tissus, qui se produit au

[1] Marcel Labbé et Lortat Jacob. *Soc. anatomique*, juillet 1903.

cours de certaines néphrites chroniques, explique la dilution du sang et la production de l'anémie. La persistance des conditions défectueuses, amenées par l'insuffisance rénale, explique l'aggravation progressive de l'anémie. L'absence de réaction normoblastique et mégaloblastique appréciables, l'absence d'altérations de la moelle des os, dans ces cas, est bien en faveur d'une anémie par dilution du sang plutôt que par destruction sanguine exagérée ou par insuffisance de rénovation sanguine.

Presque tous les auteurs admettent en effet une relation entre les œdèmes et l'anémie. Les analyses de Schmidt, de Scherer, de Becquerel et Rodier ont établi l'existence d'une véritable hydrémie chez les sujets atteints de néphrite avec œdèmes abondants et albuminurie.

L'hypoglobulie et l'hydrémie sont, suivant Bogdanow, Stintzing et Gumprecht [2], en rapport direct avec les œdèmes des néphritiques. Seuls Benczur et Czatary [3], V. Jaksch [4] le nient.

Il faut ici, comme chez les cardiaques, tenir compte de la période de la maladie et de l'évolution des œdèmes qui peuvent sans doute, à certains moments, produire une dilution considérable du sang.

2° *Néphrite interstitielle.* — Le sang reste ordinairement normal pendant la période latente de la néphrite et parfois durant toute son évolution. Au moment des poussées aiguës accompagnées d'albuminurie, d'œdème et d'anasarque, il se fait une déglobulisation modérée. C'est encore ici l'œdème qui est la cause principale de l'anémie, et celle-ci résulte surtout d'une dilution.

Quelquefois pourtant, la néphrite interstitielle s'accompagne d'anémie due à la cause toxique (plomb), aux hémorragies qui se produisent au cours de la néphrite, ou à d'autres causes.

Grawitz attribue dans la production de l'hypoglobulie la plus grande importance à l'état du cœur ; quand celui-ci devient insuffisant, apparaissent les œdèmes et la cyanose et avec eux l'anémie ; le processus serait le même que chez les cardiaques asystoliques.

3° *Néphrite aiguë.* — Les altérations du sang sont comparables à

[1] Bogdanow. *Saint-Petersb. med. Woch.*, 1875.
[2] Stintzing et Gumprecht. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, t. LLVI, p. 465.
[3] Benczur et Czatary. *Deut. Arch. f. klin Med.*, t. XLVI, p. 478.
[4] V. Jaksch. *Zeit f. klin Med.*, t. XXIII, p. 187.

celles des néphrites chroniques ; elles se produisent parfois avec une grande rapidité.

ÉTATS ANÉMIQUES DÉSIGNÉS ORDINAIREMENT SOUS LE NOM DE « MALADIES DU SANG ».

L'hypoglobulie s'observe encore dans certains états morbides tels que la chlorose et l'anémie pernicieuse progressive ; dans ces états, l'anémie occupe une place si prépondérante parmi les symptômes et les causes de l'anémie sont si peu apparentes, qu'on les a considérés comme de véritables « maladies du sang ».

Sans préjuger de leur nature exacte, que nous nous réservons de discuter plus loin, nous allons rappeler seulement ici les caractères de l'hypoglobulie dans l'anémie pernicieuse progressive, la leucémie, l'anémie pseudo-leucémique et la chlorose.

ANÉMIE PERNICIEUSE PROGRESSIVE

Comme il est intéressant d'envisager dans leur ensemble les altérations du sang au cours des anémies pernicieuses, nous ne relaterons pas seulement ici la diminution du nombre des globules rouges, mais aussi les altérations portant sur les autres éléments du sang et sur le sang total.

Les résultats de l'examen du sang concordent tous à montrer une insuffisance hématique parvenue à un haut degré.

Sang total. — Le sang a une *couleur* très pâle.

Sa *densité* est abaissée et, dans les cas graves, tombe au-dessous de 1030 (1028 dans deux cas de Dieballa, 1027 dans un cas de Copeman).

Le *résidu sec* est très diminué ; il s'abaisse parfois au-dessous de 10 p. 100, au lieu de 22 p. 100, comme à l'état normal.

L'albumine du sang total diminue considérablement ; l'azote total peut tomber au-dessous de 1,03 p. 100 (Grawitz).

Grawitz pense que la *masse totale* du sang est diminuée dans l'anémie pernicieuse ; mais son opinion ne repose sur aucune détermination précise.

Hématies. — Le *nombre des globules rouges* subit une diminution

excessive; il descend, en général, au-dessous d'un million et s'abaisse même, dans certains cas, à quelques centaines de mille ; le chiffre le plus bas a été observé par Quincke [1] (143 000); Hayem a vu 292 000 hématies dans un cas mortel.

L'étude du nombre des globules rouges est, dans les cas de ce genre, le meilleur procédé pour apprécier l'évolution de la maladie. Cependant, ainsi que Grawitz le fait remarquer, il est difficile de faire une numération exacte à cause du grand nombre de globules en voie de destruction, qu'on hésite à classer parmi les globules entiers ou parmi les débris de globules.

La *quantité d'hémoglobine* est très diminuée ; elle peut tomber au dixième de la normale.

Cependant cette diminution n'est pas aussi considérable que celle des globules rouges, de sorte que la *valeur globulaire* est généralement supérieure à la normale, ainsi que l'ont établi les recherches de Hayem et de Laache. Le chiffre qui indique la valeur globulaire varie entre 1 et 2 ; il atteignait 1,70 dans un cas de Hayem. Ewing a vu les valeurs globulaires faibles dans les cas chroniques, et les plus élevées dans les cas les plus rapides, peu de temps avant la mort.

Même dans les périodes d'amélioration, quand le chiffre des globules rouges s'élève, la valeur globulaire reste encore supérieure à 1. On a considéré ce fait comme un phénomène de compensation; pour lutter contre l'insuffisance du nombre, chaque hématie devient plus riche en hémoglobine.

En calculant l'azote du sang, V. Jaksch [2] a vu aussi que dans l'anémie pernicieuse avancée, les globules rouges devenaient plus riches en matières albuminoïdes que normalement (6,48 d'azote albuminoïde, au lieu de 5,5 comme dans les globules rouges normaux).

Grawitz met en garde cependant contre l'appréciation de la valeur globulaire par le rapport du nombre des globules rouges à la quantité d'hémoglobine. Il fait remarquer combien il est difficile, dans des anémies aussi intenses, d'apprécier exactement la quantité d'hémoglobine et le nombre des globules rouges. Si on regarde, en effet, une préparation de sang frais, on voit que les dimensions des

[1] QUINCKE. *Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1877, n° 49.
[2] V. JAKSCH. *Zeit. f. klin. Med.* 1894, Bd. XXIV.

globules sont très variables, et qu'il y a un très grand nombre de globules nains, qu'on laisse en général de côté dans les numérations ; ceux-ci contiennent pourtant une certaine quantité d'hémoglobine qui entre pour une part dans l'appréciation de la couleur du sang ; ce fait peut expliquer en partie l'incongruence des numérations globulaire et hémoglobinique.

Il faut tenir compte aussi dans l'interprétation des résultats de ce que les divers appareils utilisés pour la mensuration de l'hémoglobine sont gradués par comparaison avec des solutions diluées d'hémoglobine ; or, le sang anémique ne peut être comparé à une solution d'hémoglobine dans l'eau distillée ; il contient en effet des éléments divers qui peuvent intervenir pour une certaine part dans l'aspect et la coloration du liquide et troubler les résultats de la mensuration de l'hémoglobine dans les états anémiques très avancés.

Biernacki a montré qu'une même quantité d'hémoglobine donne avec les différents colorimètres des chiffres plus forts si elle est diluée dans un liquide albumineux que si elle est diluée dans l'eau.

Si on observe en effet des préparations de sang colorées, on est frappé par la faible coloration de la majorité des globules rouges. Il y a bien quelques hématies de dimensions normales qui apparaissent aussi normalement colorées ; mais la plupart, naines ou géantes, sont pâles et prennent à peine la matière colorante en leur centre : de cette observation on ne retire pas l'impression que les hématies soient en général plus riches en hémoglobine.

Les *altérations morphologiques des globules rouges* sont très intenses, très variées ; elles se montrent, suivant la plupart des auteurs, beaucoup plus marquées ici que dans les anémies secondaires simples. On observe toutes les variétés de *poïkilocytes* que nous avons décrites (forme elliptique, en massue, en raquette, etc.). Les plus déformés sont les moins riches en hémoglobine.

Les *formes naines*, qui sont particulièrement nombreuses, présentent souvent des mouvements spontanés ; ce sont ces formes que certains auteurs (Klebs, Petrone, Bernheim [1], Henrot [2], Perles [3], etc.)

[1] Bernheim. *Revue méd. de l'Est*, 1879, p. 687.
[2] Henrot. *Assoc. franç. p. l'avancement des sciences*, Nancy, 1886, II, p. 755.
[3] Perles. *Lo Sperimentale*, t. LIII, 1884, p. 239.

ont décrit comme des monades, des bactéries, des leptothrix. Hayem a bien montré qu'il s'agissait là de globules déformés et détruits et les a désignés sous le nom de *pseudo-parasites ;* Browicz, Grawitz ont la même opinion.

La *polychromatophilie* des hématies est d'autant plus marquée que l'anémie est plus grave ; aussi Ehrlich, Grawitz considèrent-ils cette réaction comme un indice de la dégénérescence des hématies et non comme une marque de régénération hématique.

Les hématies à *granulations basophiles* sont aussi en rapport avec la gravité de l'anémie. Dans un cas de Hamel[1], au maximum de la maladie, on en voyait plusieurs par champ microscopique ; au fur et à mesure que l'anémie s'améliora, elles devinrent plus rares ; leur pourcentage a donc une valeur pronostique. Ces hématies à granulations basophiles ne se retrouvent pas dans la moelle des os, ce qui les fait attribuer par Litten[2] et Grawitz à l'action directe d'un poison sur les globules rouges de la circulation.

Les hématies à granulations basophiles peuvent être distinguées facilement, suivant Grawitz, des hématies contenant encore un débris de noyau, que l'on observe aussi dans ces cas.

Le *diamètre moyen* des hématies est supérieur à la normale et atteint 8, 5 à 9 μ. Cest là un fait signalé pour la première fois par Hayem et observé depuis par Lépine[3], Malassez, Laache, etc. Il tient pour la plus grande part à la présence d'éléments dont le diamètre est supérieur à la normale, sans toutefois dépasser 10 μ ; il tient en outre à la présence de *globules géants* pouvant atteindre jusqu'à 15 μ.

Les grosses hématies sont en général, suivant Grawitz, très mal colorées, très pâles, et n'ont pas la forme discoïde ; les moyennes et les petites sont bien ou mal colorées et ont la forme habituelle. Pour Ewing, au contraire, les mégalocytes sont fortement colorés, caractère important qui distinguerait l'anémie pernicieuse des anémies graves secondaires.

Lazarus insiste aussi spécialement sur l'augmentation des méga-

[1] Hamel. *Deut. Arch. f. klin. Med.* Bd LVII, p. 357.
[2] Litten. *Berlin klin. Wochensch.*, 1877.
[3] Lépine. Sur les anémies progressives. *Revue de médecine*, 1877.

locytes qu'il croit en relation avec la présence des mégaloblastes dans la moelle osseuse. Dans tous ses cas, à l'acmé de la maladie, il a observé cette augmentation des mégalocytes dont la proportion peut atteindre 70 p. 100 du nombre total des hématies ; il les a vu céder la place à des hématies normales lorsque la maladie guérit. Lazarus cite les observations anciennes de Schaumann[1] qui, dans les anémies bothriocéphaliques graves, a noté aussi une mégalocytose ; il est vrai que, dans une nouvelle série d'observations, le même auteur a noté au contraire la prédominance des microcytes.

Ewing a trouvé dans un cas très grave 90 p. 100 d'hématies mesurant de 11-16 μ.

Grawitz n'a pas observé cette mégalocytose dans tous les cas d'anémie pernicieuse.

Grawitz a apprécié le volume des hématies par la sédimentation et a trouvé pour le rapport du volume des hématies au sang total des valeurs de 8 à 10 p. 100 (au lieu de 45 à 50 p. 100 comme normalement). Ces chiffres sont cependant élevés par rapport au nombre des globules rouges, ce qui indique une augmentation du volume de chaque globule, et ce qui serait dû, suivant Grawitz, à l'existence de nombreux fragments globulaires ou globules nains.

Le sang contient des *hématies nucléées* de diverses sortes :

1° On trouve des *normoblastes* typiques, ou à noyau déformé et en voie de dissolution, à protoplasma polychromatique ; le noyau est quelquefois en voie de division karyokynétique ; Askanazy a vu dans un cas la division mitotique se faire sous ses yeux dans la préparation de sang ; dans certains cas, ces normoblastes se voient en très grand nombre. Dans un cas nous avons compté 6 à 10 000 normoblastes et 960 mégaloblastes par millimètre cube ; ce fait, qui s'observe surtout chez les individus jeunes, indique, suivant Grawitz, une régénération active du sang par la moelle des os et doit être considéré comme d'un bon pronostic.

Il y a aussi d'autres cas où les hématies nucléées sont absentes ou très rares ; cela indique, suivant Grawitz, une régénération lente du sang par la moelle.

[1] SCHAUMANN. *Zur Kenntniss d. sogenanrt. Bothriocephalus-anæmie*. Berlin, 1894, et Die pern. Anæmie im Lichte der modern. Gifthypothese. *Volkmann's Sammlung klin. Vorträge*, 1900, n° 287.

2° On trouve, en outre, des *mégaloblastes*, parfois très volumineux (gigantoblastes).

L'existence de figures karyokinétiques dans les mégaloblastes, signalée par Luzet, est un indice de haute gravité ; cependant Schaumann en a vu dans un cas curable ; Ewing a vu des karyokinèses irrégulières dans un gigantoblaste.

La présence des mégaloblastes est, suivant Ehrlich et ses élèves, presque pathognomonique ; pour ces auteurs, la réaction mégaloblastique du sang, correspondant à une transformation mégaloblastique de la moelle des os, c'est-à-dire à un retour à l'état embryonnaire, est la caractéristique principale de l'anémie pernicieuse progressive. Lazarus trouve presque exclusivement des mégaloblastes dans le sang, et très peu de normoblastes. Cabot trouve les deux formes dans le sang et voit les mégaloblastes augmenter quand l'anémie s'aggrave. Askanazy, dans un cas d'anémie bothriocéphalique, voit les mégaloblastes remplacés par des normoblastes après l'expulsion du ver.

Mais cette opinion d'Ehrlich est loin d'être acceptée par tous les hématologistes. D'après Hayem, les mégaloblastes sont généralement en petit nombre, ils se voient surtout dans les stades avant-coureurs de la mort, et ils peuvent même manquer.

Grawitz a vu des anémies pernicieuses évoluer jusqu'à la mort sans mégaloblastes ou avec des mégaloblastes extrêmement rares. D'autre part, il a vu des mégaloblastes dans des anémies (chlorotique, saturnine par exemple), qui n'avaient pas le caractère pernicieux : il n'attribue donc pas une valeur spécifique à la présence des mégaloblastes. Pour lui, la présence des mégaloblastes n'a pas de valeur diagnostique, mais une valeur pronostique ; elle est un indice de gravité ; le mégaloblaste représente la dernière réserve de la moelle osseuse et n'est lancé dans la circulation sanguine que dans les cas graves où les normoblastes sont insuffisants à assurer la régénération hématique. Ewald, Jacob, Schaumann, Askanazy, Stadelmann, Litten, n'accordent aussi aux mégaloblastes qu'une valeur pronostique.

Nous même avons vu deux types bien différents d'anémies pernicieuses mortelles : les unes avec réactions normoblastiques et

mégaloblastiques intenses ; les autres avec absence presque complète de normoblastes et de mégaloblastes.

Leucocytes. — Le *nombre des globules blancs* est le plus souvent diminué ; il l'est d'autant plus que le cas est plus grave ; il peut tomber à 1 500 (Hayem). Cependant Litten a vu deux fois une leucocytose intense mais passagère. V. Noorden [1], Grawitz, ont observé parfois une réaction leucocytaire et normoblastique correspondant à l'amélioration de l'état anémique ; ils considèrent cette « crise sanguine » comme d'un bon pronostic.

La *formule leucocytaire* est modifiée ; suivant Strauss et Rohnstein, Lazarus, Byron Bramwell [2], l'abaissement du chiffre des leucocytes porte principalement sur les polynucléaires dont le pourcentage est diminué (52,8 p. 100, et parfois même 21 p. 100 seulement, comme dans un cas de Cabot).

Cabot a trouvé des myélocytes 42 fois sur 52 ; Ewing dans tous les cas. Les éosinophiles persistent en général, mais ils sont souvent diminués dans les cas graves (Grawitz).

Il y a enfin des cas où l'hyperleucocytose est si intense et si persistante et la formule leucocytaire si particulière, qu'on ne sait s'ils doivent être rangés dans l'anémie pernicieuse ou dans la leucémie. Tel est le cas de Williamson et Martin, où le nombre des hématies tomba à 300 000, la quantité d'hémoglobine à 0,12, tandis que le nombre des leucocytes s'élevait à 38 000, que la proportion des lymphocytes dépassait 99 p. 100 et que des hématies nucléées nombreuses apparaissaient dans le sang. Tel est aussi le cas de Westphal, où il y avait moins de 816 000 hématies avec 24 000 leucocytes et une mononucléose. Tels les deux cas de Cabot, où il y avait une anémie intense avec une formule de leucémie lymphatique.

Dans la même catégorie peut rentrer un cas que nous avons observé, dans lequel le chiffre des globules rouges était tombé à 550 250, l'hémoglobine à moins de 3 p. 100, avec des hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes, en très grand nombre (3 520 par millim. cube). Ces caractères en faisaient un cas typique d'anémie pernicieuse ; mais en même temps, au lieu de l'hypo-

[1] V. Noorden. *Charite Annalen*, 1891, Bd. XVI, s. 217.
[2] Byron-Bramwell. *Anæmia a. diseases of the ductless glands*, Edinburgh, 1899.

leucytose habituelle, il y avait 32 000 globules blancs sur lesquels 66 p. 100 de mononucléaires et un certain nombre de myélocytes, c'est-à-dire une formule qui rappelle la leucémie.

Dans un cas de Arneth, par contre, avec les caractères typiques de l'anémie pernicieuse le sang présentait en outre une formule leucocytaire de leucémie myélogène.

Hématoblastes. — Les hématoblastes sont en nombre très faible, d'après Hayem, Strauss et Rohnstein, Emden ; Hayem les a vu tomber à 25 000 et même à 15 000. Par contre, suivant Sahli, leur nombre est augmenté. Pour Grawitz, leur nombre est absolument variable suivant les cas.

Coagulation. — Le sang est, en général, *moins coagulable* (Grawitz) ; les piqûres saignent longtemps, le sang qui sort d'une aiguille introduite dans une veine s'écoule avec force comme s'il venait d'une artère ; cet état, qui favorise la production des hémorragies, contre-indique les opérations chirurgicales.

La coagulation est *lente* (Ponfick) ; les globules rouges ont déjà eu le temps de se sédimenter avant que le sang coagule.

Le *caillot* est *irrétractible*. Hayem a insisté particulièrement sur ce dernier signe qui, joint à la diminution du nombre des hématoblastes, constituerait, suivant lui, le caractère fondamental de l'anémie pernicieuse progressive. Cependant, il n'en est pas toujours ainsi ; nous avons vu, dans un cas, le sang coaguler normalement et le caillot se rétracter.

Sérum. — Le sérum est *laqué* dans les cas graves.

La *densité* du sérum est abaissée, suivant Hammerschlag ; mais les recherches sur ce sujet sont encore peu nombreuses.

Cependant Grawitz considère l'examen comparé du sérum et du sang total comme très intéressant. Il a établi que dans les anémies pernicieuses progressives, en apparence protopathiques, l'appauvrissement du sang est dû essentiellement à la diminution du nombre des globules rouges. Le volume des globules par rapport au volume du sang total est souvent de 10 p. 100 au lieu de 45 à 50 p. 100. Le sang est donc presque entièrement formé de sérum. Le résidu sec du sang total est souvent abaissé à 11 p. 100, c'est-à-dire diminué de $\frac{1}{2}$ environ, tandis que le résidu

sec du sérum est de 8 p. 100, c'est-à-dire diminué seulement de $\frac{1}{5}$. La comparaison de ces chiffres montre que le sérum ne s'appauvrit que très peu en albumine, et qu'il est à peu près normal.

La caractéristique est donc une augmentation relative de la quantité de sérum, une diminution considérable de la quantité des globules, ce qui indique une *anémie par destruction globulaire*.

Ces résultats sont, suivant Grawitz, opposés à ceux que l'on trouve dans les anémies graves secondaires à des hémorragies, à une alimentation insuffisante, à un cancer ou à une infection latente : dans ces cas, la dilution porte principalement sur le sérum qui est très appauvri en albumine ; ce sont des anémies par déperdition albumineuse du sérum sanguin, L'examen complet du sang pourrait donc servir au diagnostic de la nature et de la cause de l'anémie.

Leucémies. — L'hypoglobulie est la règle dans tous les cas de leucémie. Son degré varie selon les formes et l'époque de la maladie. Le chiffre de l'hémoglobine est sensiblement proportionnel à celui des hématies.

Dans la *leucémie lymphatique chronique*, le nombre des globules rouges peut rester assez élevé pendant un certain temps ; mais, dès que la cachexie apparaît, il s'abaisse et tombe au-dessous de 2 000 000 (1 829 000 dans le cas de Hirtz et Labbé ; 1 292 000 dans celui de Petit et Weil). Les hématies nucléées sont généralement en petit nombre ; ce sont surtout des normoblastes.

Dans la *leucémie lymphatique aiguë*, l'hypoglobulie est considérable, le nombre des hématies peut tomber au-dessous d'un million. La quantité d'hémoglobine est diminuée. Il y a augmentation de la valeur globulaire en rapport avec la production de globules rouges géants. On voit apparaître enfin des hématies nucléées, rares, suivant Fränkel.

Dans la *leucémie myélogène*, l'hypoglobulie est plus marquée que dans la leucémie lymphatique, mais son apparition est aussi assez souvent tardive. On peut observer des petits et des grands globules et de la poïkilocytose ; mais ces déformations ne se voient que dans les cas d'anémie extrême. L'abaissement de la valeur globulaire est peu marqué. L'apparition des hématies nucléées est la règle, comme

nous le verrons plus tard ; on trouve à la fois des normoblastes et des mégaloblastes.

Anémie infantile pseudo-leucémique. — L'hypoglobulie est considérable et varie en moyenne de 3 500 000 à 1 500 000 ; elle s'abaissait même à 820 000 dans un cas de V. Jaksch. La valeur globulaire tombe à 0,50. Les hématoblastes sont moins nombreux qu'à l'état normal. Hayem et Luzet ont signalé la présence de globules rouges à noyau, souvent en karyokinèse, ce sont en général des normoblastes, quelquefois des mégaloblastes dans les cas graves.

Le nombre des leucocytes est augmenté et l'on observe des myélocytes dans le sang.

Chlorose. — Sang total. — La *concentration* du sang total est constamment diminuée, la proportion d'eau augmentée.

La *densité* du sang est diminuée et, d'après les examens de Hammerschlag, Scholkoff, Lloyd Jones, Schmaltz, oscille entre 1030 et 1050. Suivant Grawitz, la densité du sang varie de 1035 à 1045, et un abaissement au-dessous de 1035 indique une complication.

Le *résidu sec* du sang est diminué. Stintzing et Gumprecht indiquent 14,7-19 p. 100 ; V. Noorden 11-16 p. 100 ; Grawitz 13-16 p. 100.

Hématies. — Le *nombre des globules rouges* est ordinairement peu diminué ; quelquefois même normal.

Gräber l'a vu varier de.........		3 805 000 à 5 700 000	moy.: 4 482 000
Hayem	—	2 700 000 à 4 000 000	
Sörensen	—	2 880 000 à 5 340 000	
Grawitz	—	3 400 000 à 4 300 000	
Stockmann	—	1 500 000 à 5 000 000	

Au contraire, les recherches de tous les auteurs, faites avec les diverses méthodes de mensuration, ont établi que la quantité d'hémoglobine est toujours plus ou moins considérablement diminuée ; de sorte que la lésion dominante de la chlorose est l'*abaissement de la valeur globulaire* (J. Duncan). D'après Hayem, la chlorose est la seule anémie où l'on puisse voir une diminution aussi considérable de la richesse hémoglobinique coïncider avec un nombre relativement élevé de globules rouges.

Les globules rouges sont de *dimensions* très irrégulières. Malassez

a trouvé leur diamètre moyen augmenté ; Engelsen, Gram, Hayem, l'ont, au contraire, trouvé diminué. Gräber a vu le diamètre des hématies varier de 5,2 μ à 11,5 μ, en moyenne 7,5 μ.

Hayem admet une grande abondance de petits globules (6,5 μ) et même de globules nains ; dans la chlorose intense, on peut voir des globules grands et géants (12 μ et plus), dont la proportion ne dépasse pas 20 à 30 p. 100 hématies. Schaumann et Willebrand ont vu le diamètre globulaire varier de 4,2 μ à 9,8 μ ; ils admettent qu'à la période d'acmé de la maladie, les petites formes prédominent, tandis que les grandes formes augmentent quand l'anémie est en voie de guérison. Grawitz n'admet d'ailleurs pas cette opinion et pense au contraire que, dans les chloroses graves, les grands globules pâles prédominent à la période ou l'anémie est le plus intense.

Les hématies sont toujours *très pâles* et fixent peu les couleurs acides, ce qui est en rapport avec leur faible contenu hémoglobinique.

La *polychromatophilie* est fréquente, suivant Grawitz, ce qui, pour lui, indique une régénération active et une forte proportion d'éléments jeunes.

Les *déformations globulaires* (poïkilocytose) sont fréquentes, suivant Hayem, et proportionnelles au degré de l'aglobulie ; elles portent surtout sur les petits éléments. Grawitz pense que les poïkilocytes et les hématies à grains basophiles n'appartiennent pas à la chlorose pure et que leur constatation dans le sang doit faire penser à une chlorose compliquée.

Les *hématies nucléées* sont très rares ; leur apparition est passagère ; il n'y a pas de crises d'hématies nucléées.

L'*activité de réduction de l'oxyhémoglobine*, étudiée par la méthode d'Hénocque, est très inférieure à la normale. Elle oscille entre 0,16 et 0,65, en moyenne 0,40.

Hématoblastes. — Les hématoblastes sont abondants et de dimensions souvent excessives (Hayem, Muir, Hanot et Mathieu).

Leucocytes. — Des recherches très nombreuses faites par les divers auteurs sur les leucocytes des chlorotiques, il ressort que la formule leucocytaire n'a rien de spécial, est variable d'un sujet à l'autre, et, en général, peu éloignée de la normale, à moins de complication (Grawitz).

Hammerschlag a signalé des myélocytes; mais la plupart des auteurs n'en ont pas vu. Gilbert et Weil [1], Hayem [2] ont signalé des *altérations* des leucocytes. Les lymphocytes et les grands mononucléaires sont peu abondants par rapport aux mononucléaires moyens ; Le noyau des polynucléaires est très irrégulier. Il existe des formes de transition entre les mononucléaires et les polynucléaires, formes très rares ou absentes dans le sang normal. Un certain nombre de leucocytes présentent une surcharge hémoglobinique. Les éosinophiles ont un noyau contourné, découpé, irrégulier et inégalement coloré, ils sont volumineux ; leurs granulations sont de volume et de teinte dissemblables et irrégulièrement réparties. Enfin, on peut encore rencontrer des formes anormales caractérisées, soit par un noyau ovalaire, très colorable, entouré de quelques granulations acidophiles, soit par l'irrégularité et la faible coloration de la cellule, soit par le grand volume de certains mononucléaires à noyau pâle. Suivant Hayem, les leucocytes sont, chez les anémiques, aussi altérés que les hématies.

La *coagulabilité* du sang est augmentée.

Réparation du sang. — La régénération passe, suivant Hayem, par deux phases successives : dans la première, les hématies se multiplient ; dans la deuxième, elles se perfectionnent.

1re phase. — Le nombre des globules rouges augmente par poussées successives ; chacune d'elles débute par une augmentation des hématoblastes, qui se transforment en globules rouges jeunes ; pendant toute cette période, le sang contient un grand nombre de formes intermédiaires entre les hématoblastes et les hématies et d'hématies jeunes, encore peu riches en hémoglobine, de sorte que la valeur globulaire est faible et qu'elle s'abaisse même au début de la régénération. Le nombre des globules revient ainsi à la normale et peut même la dépasser.

2e phase. — Dans la suite, les hématies grossissent et prennent un volume normal; l'hémoglobine augmente progressivement et revient à la normale ; de sorte que la valeur globulaire se relève et arrive peu à peu à l'unité.

[1] Gilbert et Weil. *Soc. de biologie*, 4 février 1899.
[2] Hayem. *Soc. de biologie*, 11 février 1899.

Presque tous les auteurs admettent, comme Hayem, que la réparation numérique globulaire précède la réparation hémoglobinique. (Baxter et Willcocks, Gowers, Stockmann, etc.). Schaumann et Willebrand ont même vu le nombre des globules rouges dépasser la normale et atteindre 7 500 000, tandis que l'hémoglobine n'augmentait que lentement.

Ces notions tirées des numérations globulaires et hémoglobiniques sont d'ailleurs tout à fait d'accord avec les résultats de l'étude des préparations sèches, qui montrent pendant la période de réparation, les hématies naines remplacées par des hématies de plus en plus grosses, et la coloration des hématies augmentant progressivement.

Seuls Laache, Stintzing et Gumprecht, Gräber ont émis l'opinion que la quantité d'hémoglobine se répare avant le nombre des globules chez les chlorotiques.

Grawitz pense que les numérations globulaires et les mensurations hémoglobiniques ne suffisent pas à apprécier le procédé de régénération sanguine chez les chlorotiques, et qu'il faut aussi tenir compte des variations de la concentration du sang et de la masse du sérum : 1° La première modification que l'on note après 8-10 jours chez une chlorotique mise au repos et traitée, est une augmentation de la densité du sang, qui s'élève par exemple de 1035 à 1042, tandis qu'on n'observe pas encore d'augmentation du nombre des hématies ni de leur teneur en hémoglobine ; en même temps, le volume du plasma diminue, tandis que celui des globules augmente.

Ces phénomènes n'impliquent pas, pour Grawitz, une néoformation globulaire, car dans les chloroses pures, le nombre des hématies n'est pas sensiblement abaissé, et les indices de réparation hématique, tels que l'apparition d'hématies nucléées, font défaut.

Mais on voit qu'à cette période, les œdèmes des chlorotiques ont disparu, le poids du corps s'est abaissé, la diurèse a augmenté ; en somme, le premier effet du traitement a été l'élimination de l'eau accumulée dans les tissus et dans le sang ; le plasma du sang a diminué et le sang s'est concentré, sans qu'il y ait eu de multipli-

cation érythrocytique. Les recherches de Houston [1] qui a constaté également une diminution du poids du corps chez les anémiques au moment où commence la réparation globulaire, confirment les idées de Grawitz et montrent que l'anémie des chlorotiques est due en partie à une dilution sanguine par accumulation de liquides dans le sang et les tissus ; la disparition de l'hydrémie et de l'hydropisie est la première phase de la réparation sanguine.

2° Après cette période, commence la multiplication réelle des hématies et l'augmentation de l'hémoglobine, qui, suivant Grawitz, marchent de pair dans la plupart des cas.

[1] Houston. *Brit. med. Journal*, 14 juin 1902.

CHAPITRE X

ANÉMIES

CONCEPTION GÉNÉRALE DES ANÉMIES

Pour la plupart des auteurs actuels, le mot d'anémie désigne seulement l'insuffisance quantitative et qualitative des globules rouges et de l'hémoglobine du sang, c'est-à-dire l'insuffisance des fonctions respiratoires du sang.

Cette conception des anémies nous semble trop étroite. Elle pouvait contenter l'esprit à l'époque où l'on ne connaissait encore bien dans le sang que le rôle du globule rouge ; elle est devenue insuffisante, aujourd'hui que l'on a étudié plus complètement les autres éléments du sang et qu'on sait apprécier leurs fonctions.

D'ailleurs, au point de vue clinique, les symptômes des anémies ne relèvent pas seulement de l'insuffisance fonctionnelle des globules rouges, mais aussi de l'insuffisance des autres éléments du sang.

L'anémie doit être comprise dans le sens d'une insuffisance hématique[1], ce qui est beaucoup plus rapproché de la signification étymologique (αν αιμα, privation de sang), beaucoup plus rapproché aussi du sens que lui attribuaient les anciens auteurs.

On devra donc tenir compte, non seulement des érythrocytes, mais aussi des leucocytes, des hématoblastes, de la fibrine, de l'albumine et des sels du plasma, et de la quantité totale du sang, en un mot, de tous les éléments cellulaires ou dissous qui existent dans le sang et qui sont par la circulation apportés aux tissus pour leur servir d'aliments et pour effectuer les oxydations, les hydratations, les combinaisons chimiques diverses qui sont nécessaires à l'entretien et à la réparation de la matière organisée.

On ne doit pas s'occuper seulement de la proportion des éléments chimiques et cellulaires dans l'unité de volume du sang, mais de la

[1] Marcel Labbé. Principes du traitement des états anémiques. *Gazette médicale du centre*, 1903.

quantité totale de chacun de ces éléments dans le sang, c'est-à-dire qu'il faut tenir compte de la masse du sang et de son rapport avec la masse du corps.

Tous ces éléments sont importants à considérer et l'insuffisance de l'un d'entre eux entraîne une insuffisance des fonctions hématiques, ou anémie. Ainsi de même qu'il y a des anémies par insuffisance des globules rouges, il y a également des anémies par insuffisance de l'albumine ou des sels du plasma, par insuffisance des leucocytes et même par insuffisance de l'eau du sang.

Bien plus, l'anémie ne résulte pas seulement de la proportion insuffisante des globules rouges ou des autres éléments dans l'unité de volume de sang. Elle peut aussi être due à une quantité insuffisante du sang dans l'organisme, à une oligémie, la proportion relative des divers éléments du sang restant normale.

On est donc amené à distinguer parmi les anémies ou insuffisances hématiques :

1° l'insuffisance de la masse sanguine ou oligémie (Voir p. 20) ;

2° l'insuffisance des érythrocytes qui est elle-même quantitative (hypoglobulie), ou qualitative (hypochromie) ;

3° l'insuffisance des leucocytes ou leucopénie ;

4° l'insuffisance des hématoblastes ou anhématoblastie ;

5° l'insuffisance plasmatique (eau, sels, albuminoïdes, fibrine, ferments, etc.).

Nous avons étudié et nous étudierons chacune de ces diverses insuffisances dans des chapitres spéciaux. Nous n'y reviendrons donc pas ici, et — ces remarques faites — nous considérerons pour l'instant les anémies avec la signification restreinte d'insuffisance érythrocytique qu'on leur accorde habituellement.

CLASSIFICATION DES ANÉMIES

On a cherché à classer les anémies d'après :

1° Les caractères hématologiques (nombre et aspect des globules rouges ;

2° Le mode de fonctionnement des organes hématopoïétiques ;

3° La nature symptomatique ou essentielle.

§ Ier. — D'après les caractères hématologiques.

Malassez, Hayem ont fondé une classification des anémies sur le nombre des globules rouges, leur teneur en hémoglobine et leurs altérations morphologiques et chromatiques.

Hayem distingue ainsi quatre degrés d'aglobulie :

1° *Aglobulie légère*, caractérisée par une diminution nulle ou légère du nombre des globules rouges (N) et de la richesse globulaire (R) [1]. La valeur globulaire (G) est égale ou un peu inférieure à l'unité.

2° *Aglobulie moyenne* : diminution nulle ou légère de N, qui varie de 3 000 000 à 5 000 000 ; diminution relativement plus considérable de R ; abaissement assez marqué de G, qui varie de 0,80 à 0,30. Il y a une forte proportion de globules nains ; les altérations globulaires sont très prononcées ; les hématies sont décolorées. Ce type est le plus fréquent ; c'est lui qu'on observerait surtout chez les chlorotiques.

3° *Aglobulie intense* : diminution considérable de N (entre 4 000 000 et 800 000) ; abaissement proportionnel de R ; valeur globulaire très variable ; elle peut descendre à 0,40, mais souvent se rapproche de 1 et quelquefois même est supérieure à l'unité. Altérations globulaires très prononcées.

On peut distinguer deux sous-variétés de ce degré d'anémie d'après la taille des globules : dans la première, les globules sont petits et relativement nombreux, c'est la forme la moins grave ; dans la deuxième les globules sont très peu nombreux, mais de taille supérieure à la normale.

Il n'y a pas, d'ailleurs, de différence fondamentale entre ces deux sous-variétés, mais seulement prédominance d'une des formes de globules relativement aux autres.

[1] Hayem exprime la quantité d'hémoglobine par millimètre cube de sang, ou plus exactement ce qu'il appelle la richesse globulaire R, par le nombre des globules rouges normaux que devrait renfermer un millimètre cube de sang pour donner le même degré chromométique que le sang examiné. Ainsi, un sang dont la richesse globulaire est R = 2 500 000 est un sang dont le pouvoir colorant équivaut à celui d'un sang qui contiendrait 2 500 000 globules sains par millimètre cube. Le pouvoir colorant de ce sang est donc la moitié du pouvoir colorant du sang normal, et la quantité d'hémoglobine qu'il contient est la moitié de la quantité normale, c'est-à-dire 7 p. 100.

4° *Aglobulie extrême.* — N est extrêmement faible (800 000 et au-dessous) ; R est relativement moins abaissé ; G est élevé et souvent supérieur à l'unité (varie de 0,88 à 1,70).

Les globules rouges sont très altérés, très inégaux, très déformés ; leur diamètre moyen est très augmenté ; il y a des globules géants dans la proportion de 3 à 12 p. 100 ; on trouve des globules pseudo-parasites et des globules rouges à noyau. Ce type d'aglobulie correspond surtout aux anémies pernicieuses progressives.

Cette classification est surtout intéressante pour le pronostic. La réparation du sang se fait assez bien dans les premiers degrés d'anémie. Elle devient de plus en plus difficile dans les anémies des derniers degrés. Mais ces groupements ne concordent pas avec l'étiologie ; une même cause peut, en effet, produire les divers degrés d'anémie. Les parasites intestinaux, comme le bothriocéphale, peuvent amener une anémie légère, mais aussi une anémie grave et même une anémie pernicieuse progressive absolument typique. Il en est de même pour les hémorragies répétées pour la syphilis, etc.

§ II. — D'après le mode de fonctionnement des organes hématopoïétiques.

Certains hématologistes ont cherché à établir une classification des anémies basée sur la constatation dans le sang de formes cellulaires indiquant la souffrance ou la suractivité des organes hématopoïétiques.

Engel distingue :

1° Les anémies *normocytiques*, au cours desquelles on ne trouve pas d'hématies géantes dans le sang, mais seulement des hématies de taille normale petites ou moyennes.

Celles-ci elles-mêmes se subdivisent en deux catégories selon qu'elles s'accompagnent ou non du passage d'hématies nucléées de taille normale (normoblastes) dans le sang.

2° Les anémies *mégalocytiques* au cours desquelles on trouve des hématies géantes dans le sang.

Celles-ci se subdivisent encore en deux catégories, suivant qu'il y a ou non passage d'hématies nucléées géantes (mégaloblastes) dans le sang.

Pour Engel, les anémies normocytiques avec réaction normoblastique sont des anémies simples et se réparent assez facilement ; les anémies normocytiques sans réaction normoblastique peuvent être des anémies graves, la réparation sanguine faisant défaut.

Les anémies mégalocytiques, avec ou sans mégaloblastes, sont presque toutes pernicieuses.

Cette classification, bien qu'intéressante parce qu'elle cherche à faire entrer en ligne de compte le processus de régénération sanguine dans l'appréciation de la variété d'anémie, nous paraît tout au moins prématurée. Elle est, en effet, en contradiction avec un certain nombre de faits : les hématies nucléées manquent généralement dans les anémies légères ; elles persistent, au contraire, dans le sang au cours de certaines anémies graves. Si, à la suite des anémies hémorragiques curables, il se produit bien une réaction normoblastique, il ne faut pas oublier que celle-ci s'observe aussi dans des états anémiques persistants et graves, comme les anémies pernicieuses et les leucémies. Nous ne connaissons d'ailleurs pas encore assez le rôle des hématies nucléées dans la régénération sanguine pour leur attribuer une si grande importance dans la classification des anémies.

La signification pronostique fâcheuse qu'on accorde généralement à l'apparition des mégaloblastes dans le sang, n'est peut-être pas aussi bien établie qu'on pourrait le croire de prime abord, si on ne considérait que les faits d'anémie pernicieuse progressive. Türck a montré qu'à la suite des infections aiguës curables, au moment de la réparation sanguine, la réaction n'était pas purement normoblastique et qu'il y avait souvent passage de quelques mégaloblastes dans la circulation ; seul le nombre excessif de ces cellules comporterait un pronostic fâcheux. Jolly de même, dans l'anémie posthémorragique, a pu constater, à côté des normoblastes, le passage d'un certain nombre de mégaloblastes dans le sang.

Ces divers états anémiques seraient en rapport, d'après Engel, avec l'état de la moelle osseuse et la formule sanguine serait l'image des réactions qui se produisent au niveau de la moelle des os :

1° La présence de normoblastes dans le sang indique une moelle avec réaction normoblastique ;

2° La présence de mégaloblastes dans le sang est en rapport avec une moelle en réaction mégaloblastique;.

3° Certains états anémiques, sans réaction normoblastique, seraient en rapport avec un état aplasique de la moelle osseuse. Engel, Ehrlich, ont rapporté trois observations de cette sorte, dans lesquelles le sang était très altéré et la formule sanguine assez particulière (hypoglobulie considérable, abaissement considérable de l'hémoglobine, hypoleucocytose, inversion complète de la formule leucocytaire, les polynucléaires tombant à 7 p. 100, absence complète d'éosinophiles). A cette insuffisance myéloïde que traduisait l'état du sang, correspondait une transformation graisseuse presque complète de la moelle des os, au niveau de la diaphyse et même des épyphyses.

Malheureusement, un certain nombre de cas sont en désaccord avec ceux de Ehrlich et de Engel, et le plus souvent il n'y a pas de corrélation aussi étroite entre la formule sanguine et l'état de la moelle osseuse. Dominici a fait remarquer combien il est difficile de préjuger de l'inactivité de la moelle osseuse ou d'apprécier ses altérations, alors même qu'on peut constater des stigmates très nets de dégénérescence du milieu sanguin. Comme Neumann, il a observé que la moelle osseuse des adultes, morts d'une affection anémiante, est presque toujours en état d'activité et que les hématies nucléées se multiplient même au sein de la moelle osseuse de la diaphyse fémorale. L'un de nous a constaté aussi pareille discordance à l'autopsie d'un malade, mort d'anémie pernicieuse : pendant la vie, l'abaissement considérable du nombre des hématies et de celui des polynucléaires, la rareté des hématies nucléées, c'est-à-dire l'absence ou la rareté des cellules qui naissent dans la moelle des os, tandis que les mononucléaires, formés dans le tissu lymphoïde, persistaient en nombre normal, semblaient indiquer que la moelle osseuse avait perdu son activité et avaient fait étiqueter le cas « anémie avec insuffisance myéloïde » ; après la mort on fut tout étonné de constater une moelle en pleine activité, avec beaucoup de myélocytes et d'hématies nucléées et des figures de karyokinèse [1].

[1] Marcel Labbé et Lortat Jacob. Anémie pernicieuse progressive. *Soc. anatomique*, juillet 1903.

§ III. — Selon la nature symptomatique ou essentielle.

A côté des anémies symptomatiques, les auteurs ont coutume de décrire comme des maladies spéciales du sang l'*anémie pernicieuse progressive* et la *chlorose*. Nous devons donc nous demander si ces états anémiques méritent bien d'être considérés comme de *véritables entités morbides*, ayant leur *symptomatologie*, leur *anatomie pathologique*, leur *hématologie* et leur *étiologie* propres, ou bien s'il ne s'agit pas seulement de *syndrômes hématologiques* et *cliniques* provoqués par des causes connues ou inconnues.

Nous ne nous occuperons pas dans ce chapitre des leucémies et des anémies pseudoleucémiques; l'anémie ne joue qu'un rôle secondaire dans ces affections; l'importance des modifications des globules blancs nous fait reporter plus légitimement l'étude de ces états pathologiques au chapitre des globules blancs.

Anémie pernicieuse progressive. — Ayant déjà exposé la *formule hématologique* de l'anémie pernicieuse progressive (V. p. 403), nous rappellerons seulement ici ce qui la caractérise d'une façon essentielle et lui mérite une place à part au milieu des autres anémies.

Les caractères essentiels de cette anémie sont :

1° La déglobulisation extrême; l'abaissement du nombre des globules rouges au-dessous de un million ;

2° L'irrégularité du diamètre des globules rouges, avec prédominance des grands et des géants ;

3° L'augmentation de la valeur globulaire qui est, en général, supérieure à l'unité ;

4° La présence de globules rouges à noyau et principalement de mégaloblastes ;

5° La diminution considérable du nombre des hématoblastes, qui coïncide avec l'irrétractilité du caillot ;

6° Les altérations très marquées des hématies qui, opposées à l'état normal du sérum, montrent que cette anémie relève principalement de la destruction globulaire.

Les divers hématologistes n'accordent pas la même valeur à tous ces caractères. Hayem insiste principalement sur l'anhématoblastie

et sur l'irrétractilité du caillot qui, pour lui, n'appartiennent qu'aux anémies pernicieuses protopathiques.

Ehrlich et ses élèves donnent la plus grande importance à la réaction mégaloblastique, qui est, pour eux, le substratum anatomique de l'anémie pernicieuse progressive.

Ewing reconnait aussi la valeur de la mégaloblastie ; pour lui, quand le nombre des mégaloblastes dépasse celui des normoblastes, l'anémie est pernicieuse. En outre, il insiste sur la mégalocytose ; quand il y a, dans le sang, plus de 33 p. 100 de mégalocytes, quand ceux-ci sont riches en hémoglobine et ont perdu la forme discoïde, il s'agit d'une anémie pernicieuse.

Grawitz attache la plus grande importance au caractère destructif de l'anémie ; pour lui, l'anémie pernicieuse progressive protopathique est une anémie par destruction de globules rouges sans altérations du sérum, tandis que les anémies graves secondaires hémorragiques, cancéreuses ou septiques s'accompagnent toujours d'une dilution du sérum.

Les caractères que nous venons de relater ont-ils la valeur quasi-spécifique que les auteurs leur accordent ? Permettent-ils de distinguer l'anémie pernicieuse progressive des anémies graves secondaires, de l'individualiser et d'en faire une entité morbide ?

Si nous nous reportons à l'étude des anémies graves symptomatiques, nous voyons qu'elles peuvent revêtir, rarement il est vrai, les caractères primordiaux attribués à l'anémie pernicieuse.

Nous avons cité, chez des cancéreux, un abaissement du nombre des hématies à 500 000 (Grawitz) ; on a vu des chiffres plus faibles encore chez des sujets porteurs de bothriocéphales.

L'irrégularité du diamètre des globules rouges, la mégalocytose se voient dans toutes les anémies chroniques graves où la destruction du sang est intense et où la réparation est entravée.

Il en est de même pour les différentes altérations érythrocytiques signalées dans l'anémie pernicieuse ; l'une d'entre elles, les granulations basophiles des hématies, est même particulièrement fréquente dans l'anémie saturnine.

L'augmentation de la valeur globulaire, qui est précisément opposée à l'abaissement de la valeur globulaire des chlorotiques, n'est pas

un signe pathognomonique. Nous avons déjà indiqué quelles réserves il convenait de faire au sujet de son interprétation. Hayem admet que l'augmentation de G, pour être fréquente, n'est cependant pas constante. Si elle fait défaut en général dans les anémies cancéreuses graves, elle se voit cependant au cours de certaines anémies secondaires, comme l'anémie bothriocéphalique, et l'un de nous a observé une valeur globulaire égale à 2 au cours d'une anémie pernicieuse progressive liée à une néphrite chronique.

Nous avons déjà développé les objections et les critiques que Hayem, Grawitz et la plupart des hématologistes font à la théorie de Ehrlich sur la spécificité de la réaction mégaloblastique ; nous avons cité des cas personnels où la réaction mégaloblastique et même normoblastique faisait défaut, et qui pourtant méritaient, par leurs autres caractères, d'être placés dans le cadre de l'anémie pernicieuse progressive ; nous pouvons aussi rappeler que l'anémie secondaire de la malaria, de la syphilis, etc., a dans quelques cas bien nets, revêtu le type mégaloblastique avec dégénérescence mégaloblastique de la moelle des os.

La rareté des hématoblastes et l'irrétractilité du caillot ne sont-ils pas, ainsi que Hayem lui-même l'a démontré, des caractères appartenant aussi à d'autres affections, en particulier aux purpura hémorragiques.

Quant au caractère spécial invoqué par Grawitz, les recherches précises sur ce point sont encore trop rares pour qu'on puisse apprécier la valeur.

En somme, le syndrome hématologique de l'anémie pernicieuse se retrouve aussi dans certaines anémies de causes connues, liées au cancer, à la syphilis, au saturnisme, à la malaria, aux hémorragies répétées, et surtout à l'ankylostomiase ou à la bothriocéphalie. Il ne caractérise donc point une entité morbide, mais il représente seulement la formule d'une anémie très grave, que certaines causes principalement sont susceptibles de provoquer.

De même que la formule hématologique de l'anémie pernicieuse progressive se rattache par degrés à celle des autres anémies et n'a réellement de particulier que son intensité ; de même les *symptômes* de cet état morbide n'ont, ni en eux-mêmes, ni par leur groupement,

rien de spécifique, et se retrouvent aussi dans les autres variétés d'anémies : ils sont liés, semble-t-il, à l'anémie extrême, indépendamment de la cause qui produit cette anémie. Ainsi les hémorragies cutanées et même les hémorragies rétriniennes se retrouvent dans les anémies bothriocéphaliques et dans les anémies leucémiques. Les troubles digestifs, l'apepsie sont des symptômes d'une grande banalité ; et dans un certain nombre de cas, ils sont en relation avec des altérations de l'estomac qui peuvent avoir été la cause première de l'anémie. De même les phénomènes nerveux relèvent simplement des hémorragies qui se produisent au niveau du névraxe comme dans les autres tissus des anémiques, et sont purement accidentelles.

L'évolution elle-même est en rapport avec la cause qui produit l'anémie et varie selon les cas.

Malgré de nombreuses recherches, les *examens anatomo-pathologiques* n'ont apporté aucune notion qui permette d'individualiser l'anémie pernicieuse progressive. La dégénérescence graisseuse du cœur et des vaisseaux peut être considérée comme le résultat de l'état anémique ; en effet, Ponfick a démontré expérimentalement que des pertes sanguines répétées, abondantes, entraînent une surcharge graisseuse du cœur ; peut-être aussi, suivant Grawitz, la dégénérescence graisseuse cardio-vasculaire résulte-t-elle d'une intoxication qui a été la cause première de l'anémie. Quant à l'atrophie de la muqueuse digestive, dont on a voulu faire une lésion primordiale, elle manque dans un grand nombre de cas ; dans d'autres, elle peut être considérée comme la cause première de l'anémie, ainsi que l'admet Martius ; Strauss, d'ailleurs, critique cette opinion. L'accumulation de fer dans le foie n'est qu'un résultat de la destruction hématique abondante.

L'examen des *organes hématopoïétiques* ne décèle même pas de modifications constantes.

Cohnheim, le premier, a signalé la transformation de la moelle jaune des os longs en moelle rouge lymphoïde ; il crut que cette altération était la cause de l'anémie pernicieuse.

Neumann montra, au contraire, qu'il s'agit là d'une transformation secondaire à l'anémie ; la réaction lymphoïde et normoblastique de la moelle osseuse a pour résultat la formation d'hématies ;

elle est un indice de régénération active et représente un effort de l'organisme pour lutter contre le processus anémique. Mais elle n'est pas spéciale à l'anémie pernicieuse ; Litten, Eisenlohr, l'ont observé au cours de diverses maladies qui s'accompagnent d'une déglobulisation. Elle n'existe même pas dans tous les cas d'anémie pernicieuse.

La réaction mégaloblastique, isolée ou associée à la réaction lymphoïde et normoblastique, est la plus caractéristique, et celle à qui Ehrlich attache la plus grande valeur. Dans la moelle osseuse se multiplient des mégaloblastes et des métrocytes, grandes hématies nucléées qui appartiennent au tissu myéloïde du fœtus et de l'embryon, mais non de l'adulte, et qui ne sont capables de donner naissance qu'à des mégalocytes et non à des globules rouges normaux ; la multiplication même est insuffisante, car les hématies atypiques se développent en trop petite quantité pour suppléer à la disparition progressive des hématies ordinaires. Ajoutons à cela, pour compléter la physionomie de la moelle, l'altération des myélocytes, la production insuffisante de polynucléaires, la présence de cellules à pigments, destructrices des globules rouges, et l'absence de mégakaryocytes. Il s'agit là d'une réaction anormale, inefficace, des organes hémopoïétiques, d'un effort suprême de la moelle osseuse, qui use de ses dernières ressources pour produire les hématies dont l'organisme a besoin. Mais cette réaction mégaloblastique est aussi loin d'être constante.

L'aplasie et la sclérose de la moelle osseuse, traduisant une dégénération complète de cet organe et une disparition absolue des fonctions myéloïdes, n'a encore été observé que très rarement, par Ehrlich et par Engel, dans l'anémie pernicieuse.

Nous voyons donc que les lésions observées au niveau des organes hématopoïétiques sont elles même variables, inconstantes, et que l'anatomie pathologique ne peut servir à caractériser l'anémie pernicieuse.

En somme, la dénomination d'anémie pernicieuse progressive est un de ces termes ambigus de la pathologie qui, comme ceux d'ictère, de purpura, peuvent être pris sous des acceptions différentes, désignant tantôt un symptôme, tantôt un état morbide où ce symptôme joue le rôle prédominant : de même qu'on a considéré

les ictères infectieux, les purpuras infectieux comme de véritables entités morbides, de même, on a voulu faire de l'anémie pernicieuce progressive une véritable « maladie du sang ».

Sous cette rubrique d'anémie pernicieuse il n'y a en réalité que :

1° Des états anémiques graves, manifestement secondaires, relevant de causes nettement définies (anémies pernicieuses dites symptomatiques) ;

2° Des états dans lesquels le symptôme anémie domine complètement la scène morbide et dans lesquels on ne peut relever aucune des causes jusqu'ici connues d'anémie grave (anémies pernicieuses dites protopathiques).

1° *Anémies pernicieuses relevant de causes connues.* — Nous connaissons aujourd'hui un certain nombre de causes capables de provoquer l'anémie pernicieuse progressive, soit qu'elles aient besoin d'être renforcées par des causes adjuvantes, soit encore qu'elles agissent sur un terrain préparé.

α) Au premier rang de ces causes se place la présence de vers dans l'intestin, et particulièrement des *bothriocéphales*. Les observations de Reyher, Runeberg, F. Muller, Schaumann, Askanazy, Bard, J. Courmont et André, Rosenqvist, etc., ont bien montré que la bothriocéphalie pouvait créer le type clinique et hématologique le plus classique d'anémie pernicieuse.

Il en est de même pour *l'ankylostome duodénal*. Les observations de Griesinger, Perroncito, Leichtenstern, Sandwith ont prouvé que ce parasite pouvait donner des anémies pernicieuses mortelles. Mais les observations sont incomplètes au point de vue hématologique : dans celles de Zappert[1], de Sandwith[2], la valeur globulaire était basse, la réaction mégaloblastique n'est pas indiquée, de sorte que certains hématologistes ont tendance à classer ces faits plutôt dans les anémies graves secondaires que dans les anémies pernicieuses.

β) Les parasites du sang, en particulier *l'hématozoaire de la malaria*, paraissent être, plus souvent qu'on ne l'avait cru jusqu'ici, cause d'anémie pernicieuse. Bignami et Dionisi ont vu, chez des

[1] Zappert. *Wiener klin. Woch.*, 1892, p. 347.
[2] Sandwith. *Brit. med. J.*, 1894, I, p. 1362.

paludéens, des cas absolument démonstratifs avec réaction mégaloblastique de la moelle des os. Ewing a observé 19 cas d'anémie malarienne pernicieuse avec mégalocytose et mégaloblastie ; dans un de ces cas même, la moelle des os était mégaloblastique et contenait un grand nombre de jeunes parasites de la forme estivo-automnale ; dans tous ces cas, l'anémie malarienne s'est installée en huit ou dix semaines, aidée par les mauvaises conditions hygiéniques ;

3° Quelques cas d'anémie pernicieuse ont été signalés à la suite de lésions étendues de la *moelle des os* : c'étaient un sarcome de la moelle des os, dans un cas de Grawitz, un chlorome dans un cas de Waldstein [1], des tumeurs de la moelle dans les cas de Lazarus, Ebstein, Rindfleisch ; des foyers de suppuration dans un cas de Leube [2].

Souvent, dans ces cas, il ne s'agit pas d'anémie pernicieuse progressive chronique, avec lésions typiques du sang : dans le cas de Leube, il n'y avait pas d'indices caractéristiques de la destruction des hématies, pas de sidérose du foie : par contre, il y avait une hyperleucocytose, avec présence de myélocytes, indiquant une irritation de la moelle osseuse ;

4° Les *hémorragies répétées* peuvent créer l'anémie pernicieuse (Habershon, Quincke, Scheperlen, Finney [3], Greenhow [4], Morse [5], Stockmann [6]).

Ce sont des hémorragies répétées, dues à un ulcère gastrique ou intestinal, à des hémorroïdes, et passant inaperçues à cause de la difficulté de découvrir le sang dans les fèces ; des hémorragies utérines liées à un fibriome, des hémorragies nasales même.

Frappé de l'importance étiologique des pertes sanguines, Stockmann attribue à des hémorragies intestinales répétées et minimes les anémies pernicieuses dites idiopathiques.

Ehrlich, Ewing pensent que l'importance de cette cause à été exagérée ;

1 Waldstein. *Virchow's Archiv.*, Bd. XCI.
2 Leube. *Sitzungsber. der physik. med. Gesellschaft*, Wurzburg, 1900.
3 Finney. *Brit. med. Journal*, 1880, I, p. 43.
4 Greenhow. *Brit. med. Journ.*, 1871, II, p. 613.
5 Morse. *Boston med. a. surg. Journal*, 27 nov. 1902.
6 Stockmann. *Brit. med. Journ.*, 1895, I, p. 965.

Il est certain, en effet, que les hémorragies, même abondantes et répétées, produisent en général plutôt des anémies secondaires graves que des anémies de type pernicieux ; et que d'autre part, les anémies pernicieuses d'origine hémorragique, surviennent souvent sur un terrain prédisposé ;

5° Les *infections aiguës* ne donnent guère que des anémies d'intensité moyenne. Quincke [1], Rosenstein [2] ont rapporté chacun un cas d'anémie pernicieuse succédant à la *fièvre typhoïde ;* mais ce sont là des faits absolument exceptionnels ;

6° Les *infections chroniques* ne provoquent guère l'anémie pernicieuse. La *tuberculose* donne de l'oligémie plutôt que de l'anémie ; ou bien elle donne des anémies légères, du type chlorotique.

Seule, la *syphilis*, bien que très rarement, peut être cause d'anémie pernicieuse ; il en existe des cas certains, rapportés par Laache, Kjerner [3] et Muller [4]. Ewing a vu souvent des anémies syphilitiques graves avec mégaloblastes, mais il les regarde plutôt comme des anémies secondaires graves que comme des anémies pernicieuses.

Chez les enfants, la syphilis héréditaire provoque des anémies intenses qui, par leurs caractères hématologiques, rentrent dans le cadre de l'anémie pernicieuse (Loos, Luzet).

Grawitz pense, d'après quelques observations, que la syphilis, qui frappe si volontiers le système osseux, peut déterminer un processus sclérosant dans la moelle, qui mène à une insuffisance myéloïde et à une anémie pernicieuse progressive, curable par le traitement spécifique. Un certain nombre d'anémies pernicieuses, en apparence protopathiques, pourraient donc être d'origine syphilitique ;

7° Le *cancer*, bien que très anémiant, ne détermine que rarement le syndrome de l'anémie pernicieuse progressive ; la valeur globulaire est en général très faible, la réaction mégaloblastique est rare. Cependant certains cas d'anémie cancéreuse rappellent de si près l'anémie pernicieuse, que le diagnostic est fort difficile ;

8° L'intoxication chronique par le *plomb,* agent déglobulisant, a

1 Quincke. *Volkmann's Vorträge*, 1876, n° 100, p. 22.

2 Rosenstein. *Berlin. klin. Woch.*, 1877, n° 9.

3 Kjerner. *Schmidt's Jahrbuch.* T. CLXXXVI, p. 26.

4 F. Muller. *Charite Annalen*, 1889, p. 253.

donné, dans quelques cas, une anémie extrême avec mégalocytes et mégaloblastes (Malassez). Hamel[1] a vu survenir l'anémie pernicieuse chez un alcoolique ayant manié le plomb quelques années auparavant.

M. Labbé a observé un cas analogue ; mais la rareté des hématies à grains basophiles était en désaccord avec l'hypothèse d'une anémie saturnine.

9° Les *troubles gastro-intestinaux*, signalés fréquemment au cours et à l'autopsie des anémiques pernicieux, ont été par beaucoup d'auteurs accusés de créer cette variété d'anémie.

Ewald[2] a attribué aux lésions gastro-intestinales, qu'il désigne sous le nom d'anadénie, les anémies pernicieuses dites idiopathiques ; mais ces lésions font défaut dans certains cas d'anémie pernicieuse (Immermann, Quincke) ; et d'autre part, elles peuvent exister sans anémie pernicieuse (Eisenlohr, Martius).

Banti, Jurgens, Blaschko, Sasaki ont invoqué l'atrophie neurotique de la muqueuse intestinale, consécutive à des lésions des ganglions nerveux, mais sans preuves suffisantes.

Tous ces faits sont très discutables, et il nous faut retenir seulement ceux de Israël[3], Ehrlich, Renvers, Ewing, Lazarus qui ont vu la sténose du pylore, cancéreuse ou non, créer l'anémie pernicieuse.

Sandoz[4] a cité des cas bien typiques d'anémie pernicieuse liés à une auto-intoxication d'origine gastro-intestinale, et curables par un traitement approprié. Depuis, beaucoup d'auteurs ont apporté des preuves de cette opinion. Perutz[5], par exemple, a relaté un cas d'anémie pernicieuse due à des troubles digestifs, aggravée par l'arsenic et guérie par un régime approprié.

Il est même possible que l'anémie bothriocéphalique relève en grande partie d'une intoxication d'origine digestive, car on observe dans ces cas des signes de putréfaction intestinale, comme l'indicanurie (Senator, Muller, Brieger, Grawitz, Schaumann), la présence de cadavérine et de putrescine dans l'urine (Hunter)[6]. Hunter a particulièrement insisté sur ce mode pathogénique ; il attribue l'anémie

[1] Hamel. *Deut. med. Woch.*, 24 avril 1902.
[2] Ewald. *Berlin. klin. Woch.*, 1895, n° 45.
[3] Israel. *Ibid.*, 1890, p. 649.
[4] Sandoz. *Corresp. Blatt f. Schweizer Aerzte*, 1887, 15 sep.
[5] Perutz. *Münch. med. Woch.*, 21 janv. 1902.
[6] Hunter. *Lancet*, 1888.

pernicieuse à une hématolyse abondante se faisant dans le système porte sous l'influence de poisons bactériens ;

10° Marcel Labbé et Lortat Jacob [1] ont relaté un cas d'anémie pernicieuse mortelle chez un individu qui ne présentait pour toute lésion anatomique importante qu'une *néphrite chronique*, et se basant sur une seconde observation analogue, sur la coïncidence de la néphrite chronique et de l'anémie pernicieuse, déjà notée par Ewing, sur les anémies graves observées chez quelques néphritiques, pensent que la néphrite peut jouer un certain rôle dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse progressive. Au point de vue hématologique, l'anémie était caractérisée par une déglobulisation extrême, une valeur globulaire très élevée, une absence de réaction normoblastique et mégaloblastique dans le sang ;

11° La *grossesse* a été une des premières causes invoquées pour le développement de l'anémie pernicieuse (Gusserow, Eichhorst, Lebert, Birsch-Hirschfeld). Mais il semble qu'on ait exagéré l'importance de cette cause. Ehrlich ne retient qu'un seul fait précis, celui de Laache (cas 9). Ahlfeld [2], Ewing n'ont observé aucun cas de ce genre.

Pour que la grossesse détermine une anémie pernicieuse, il faut un concours de circonstances spéciales.

Tous les auteurs ont insisté sur le rôle étiologique des grossesses répétées et rapprochées, 5 en cinq ans (Corazza), 7 en sept ans, 10 en dix ans (Gusserow), 8 en treize ans (Hayem). Une malade de Gusserow, âgée de 28 ans, était enceinte déjà pour la 6e fois et toutes ses grossesses étaient suivies d'allaitement épuisant.

Quand l'anémie pernicieuse se développe au cours de la première ou de la deuxième grossesse, c'est que d'autres causes sont venues s'ajouter à la grossesse, telles que : troubles dyspeptiques, vomissements incoercibles, mauvaise hygiène, fatigues, privations, et plus tard, hémorragies de la délivrance, allaitement prolongé ou infection puerpérale.

Ainsi, Hayem [3] cite le cas d'une femme qui, à la suite de

[1] Marcel Labbé et Lortat Jacob. *Soc. anatomique*, juillet 1903.
[2] Ahlfeld. *Lehrbuch d. Geburtshilfe*, Leipsig, 1898.
[3] Hayem. *Leçons sur les maladies du sang*, p. 306.

ménorrhagies menstruelles, de grossesses répétées et suivies de métrorrhagies abondantes, de fatigues, de misère, de privations, présentait des signes d'anémie pernicieuse progressive (620 000 globules rouges ; valeur globulaire 1,20 ; quelques globules géants ; globules rouges à noyau ; diminution des hématoblastes ; pas d'irrétractilité du caillot).

En résumé, nous voyons qu'un certain nombre de causes donnent lieu au syndrome de l'anémie pernicieuse progressive ; leur valeur étiologique est bien établie, soit par la succession morbide, soit par l'épreuve du traitement qui, guérissant la maladie causale, guérit aussi l'anémie : ainsi, l'expulsion des bothriocéphales, le traitement de la malaria ou de la syphilis, la guérison des troubles digestifs, l'ablation des hémorroïdes saignantes, a dans certains cas guéri l'anémie pernicieuse.

Mais les causes que nous avons citées sont banales, fréquentes et le plus souvent ne produisent que des anémies modérées. Ainsi, la plupart des sujets ayant des bothriocéphales dans l'intestin ne sont pas anémiés ; les paludéens, les syphilitiques, les néphritiques, les gastropathiques, ne sont que peu ou point déglobulisés ; la majorité des grossesses ne sont pas suivies d'anémie. Que faut-il, de plus, pour que ces causes amènent une anémie pernicieuse ?

Ce résultat peut s'expliquer par l'intensité excessive de la cause morbide provocatrice ; mais il nous est bien difficile de la juger.

D'autres fois, c'est la localisation même de l'infection, qui la rend plus anémiante : ainsi, Ewing a noté l'anémie pernicieuse malarique, surtout dans les formes estivo-automnales, dont le parasite s'attaque à la moelle des os. Grawitz admet que la syphilis osseuse peut amener l'anémie pernicieuse par la sclérose de la moelle osseuse.

Plus souvent encore, c'est la longue durée et la répétition de la cause morbide qui épuise l'organisme et anéantit les efforts réactionnels des organes hématopoïétiques : ainsi, ce sont les accès paludéens répétés ; ce sont les grossesses multiples et rapprochées ; ce sont les hémorragies à petites doses, répétées pendant longtemps, comme celles de l'ulcère gastrique latent ou des hémorroïdes, qui produisent l'anémie pernicieuse.

La production de l'anémie pernicieuse relève souvent de facteurs complexes ; dans l'histoire des malades, on note souvent un véritable cumul morbide. Ce sont des grossesses combinées à des infections et à des hémorragies ; ce sont les pertes sanguines compliquant le cancer, la tuberculose ou les troubles digestifs ; ce sont les maladies successives, les privations continuelles et l'alimentation insuffisante qui causent l'anémie pernicieuse.

Le cumul des causes morbides n'est pas toujours nécessaire ; une seule des causes que nous avons citées peut suffire, si le terrain sur lequel elle agit est prédisposé : des symptômes d'anémie antérieure, la chlorose, sont signalés quelquefois dans les antécédents des malades atteints d'anémie pernicieuse. Il y a peut-être chez certains individus une fragilité particulière du système hématopoïétique, ce qui expliquerait que des sujets exposés aux mêmes causes morbides (bothriocéphalie, saturnisme, hémorragies répétées, etc.), ne réagissent pas de la même façon, les uns présentant des anémies légères, facilement réparables, les autres au contraire des anémies à type pernicieux progressif.

En définitive, l'anémie pernicieuse progressive nous apparaît comme le terme extrême des anémies secondaires, comme la faillite irréparable des fonctions hématopoïétiques.

Que l'on examine le sang ou les organes hématopoïétiques, on y constate toujours cette dualité : d'une part, la destruction exagérée des hématies, prouvée par les formes altérées et naines et par la sidérose hépatique, d'autre part, l'insuffisance de la réparation hématique, attestée dans le sang par la mégalocytose et la mégaloblastie, dans la moelle osseuse par la sclérose ou la réaction mégaloblastique.

2° Anémies pernicieuses de cause inconnue. — Il existe un groupe d'anémies pernicieuses, qui surviennent sans cause connue, chez des individus ne présentant aucune tare hématopoïétique antérieure et jouissant jusque là d'une bonne santé.

L'absence d'étiologie apparente a fait appliquer à ces cas le nom d'anémie pernicieuse essentielle ou idiopathique.

Aucun fait précis n'éclaire, aujourd'hui, leur pathogénie. On a

invoqué pour les expliquer, des troubles digestifs et une auto-intoxication d'origine gastro-intestinale, une alimentation insuffisante, les grossesses et une auto-intoxication gravidique[1], les infections et les toxines bactériennes, etc.

Nous avons déjà vu que ces causes sont, le plus souvent, impuissantes à elles seules à produire l'anémie pernicieuse et qu'elles n'agissent que pour préparer le terrain.

La véritable raison étiologique nous échappe donc à l'heure actuelle ; le perfectionnement des méthodes d'examen nous mènera sans doute à sa découverte, car rien n'autorise à penser qu'il y ait des anémies pernicieuses protopathiques distinctes des anémies pernicieuses secondaires. Avant qu'on connut l'action du bothriocéphale, les anémies qu'il provoque passaient aussi pour essentielles.

Guidés par les notions étiologiques déjà acquises, nous devons chercher surtout la cause des anémies pernicieuses parmi les agents destructeurs les plus puissants des globules rouges. L'investigation devra être dirigée surtout vers les parasites et vers les agents toxiques.

Les bactéries pathogènes vulgaires ne semblent qu'exceptionnellement produire des anémies graves. Si dans quelques cas l'examen du sang a montré, dans l'anémie pernicieuse, l'existence de bactéries (Klebs, Frankenhauser, Petrone, Perles, etc.), il s'agissait, sans doute, de bactéries banales, attribuables à une technique défectueuse ou à une infection secondaire.

Les anémies pernicieuses symptomatiques, que nous connaissons et qui sont d'ordre parasitaire, relèvent de parasites plus hautement différenciés que les bactéries ; c'est ainsi que l'anémie des mineurs est due à l'ankylostome duodénal et qu'une autre variété d'anémie pernicieuse, qui a longtemps passé pour idiopathique, est aujourd'hui attribuée à la présence du bothriocéphale dans l'intestin. Nous connaissons aussi les anémies qui succèdent à la destruction des globules rouges par l'hématozoaire de Laveran. Des recherches récentes nous font entrevoir une action beaucoup plus répandue d'agents analogues ; Lignières a montré, chez les animaux, quel

[1] PLICOT. *Pathogénie et diagnostic de l'anémie pernicieuse des femmes enceintes.* Thèse de Paris, 1895.

agent de destruction hématique puissant était le piroplasma bigeminum, qui cause la fièvre du Texas ; on a mis encore en lumière l'action pathogène des trypanosomes sur le sang.

Nous sommes donc en droit de nous demander si certains cas d'anémie pernicieuse progressive, en apparence idiopathique, ne seraient pas dus à l'envahissement du sang par des parasites globulaires encore inconnus.

D'autre part, les travaux modernes de Bordet, de Metchnikoff, de Ehrlich nous ont montré le développement, dans les organismes vivants, de poisons extrêmement puissants pour les globules rouges ; nous avons déjà montré le rôle que peuvent jouer ces agents hémolytiques, dans les destructions sanguines abondantes qui aboutissent à l'hémoglobinurie ; on est en droit de se demander s'ils ne jouent pas aussi un rôle dans la genèse de l'anémie pernicieuse progressive.

Chlorose. — Les auteurs qui considèrent la chlorose comme une maladie spéciale font reposer sa spécificité sur ses caractères hématologiques, cliniques et étiologiques.

Nous avons déjà indiqué la *formule hématologique* attribuée à la chlorose. Nous rappellerons seulement que ce qui la caractérise, c'est la faible diminution du nombre des globules rouges contrastant avec la forte diminution de la quantité d'hémoglobine, et l'abaissement de la valeur globulaire qui est toujours très inférieure à l'unité. C'est aussi, d'après Hayem, la richesse du sang en hématoblastes ; d'après Gilbert et Weil, les altérations des globules blancs. Grawitz insiste enfin sur les caractères du plasma sanguin qui n'est pas appauvri en albumine et dont la quantité est augmentée.

Tous ces caractères hématologiques n'ont rien de spécifique ; aucun d'eux ne s'observe exclusivement dans la chlorose ; ils sont l'apanage de toutes les anémies légères, bénignes, où la régénération du sang est facile : ainsi nous avons vu, dans les anémies succédant aux infections, la même formule hématologique, avec le même abaissement de la valeur globulaire qui est surtout marqué au début de la réparation sanguine ; nous avons vu aussi dans ces anémies infectieuses la même poussée hématoblastique.

Les *caractères cliniques* n'ont pas plus de spécificité. La plupart

d'entre eux appartiennent en commun à la chlorose et aux autres anémies.

Le facies spécial des chlorotiques, avec la bouffissure légère, la coloration cireuse ou blanc verdâtre de la face et des téguments, les souffles cardio-vasculaires, les troubles menstruels semblent constituer par leur groupement un état pathologique bien différencié.

Mais le faciès dit « chlorotique » peut faire défaut ; la teinte jaune verdâtre peut manquer ; elle se voit, d'ailleurs, dans d'autres anémies. L'œdème élastique de la peau peut aussi s'observer chez les sujets atteints d'insuffisance thyroïdienne ; cet œdème des anémiques, dont Houston a démontré l'existence par des pesées régulières de ses malades, ne se voit pas seulement dans la chlorose, mais dans toutes les anémies (hémorragique, pernicieuse, splénique, etc.).

Les souffles cardiaques s'entendent dans tous les états anémiques, dans les anémies hémorragiques et même dans les cas de leucémie. Il en est de même du bruit de rouet et du frémissement de la jugulaire, que Trousseau considérait comme pathognomoniques de la chlorose, et qui s'observent aussi, suivant Hayem, dans certaines anémies chroniques, comme celle que détermine l'ulcère de l'estomac.

L'*étiologie* apporte-t-elle des notions plus importantes au point de vue de la spécificité de la chlorose ?

Bien des causes diverses ont été invoquées pour expliquer le développement de l'anémie. Potain croyait à l'hérédité directe. Aujourd'hui, la plupart des auteurs français (Hanot [1], Hayem, Gilbert), sont d'accord pour attribuer une grande influence prédisposante à l'hérédité tuberculeuse ; dans plus des trois quarts des cas, la chlorose se développe dans des familles de tuberculeux. La tuberculose des parents produirait, chez les enfants, un terrain spécial caractérisé par un développement insuffisant et en particulier par une hypoplasie hématique. La déchéance ne frapperait pas seulement le système hématopoïétique, mais souvent aussi, en même temps, les autres systèmes, et l'on verrait coïncider avec l'hypoplasie hématique une série de dystrophies, telles que l'angustie

[1] Hanot. *Presse médicale*, 1894, n° 1.

de l'aorte et du système artériel (Virchow), l'atrophie du cœur, le rétrécissement mitral, l'atrophie des organes génitaux (Rokitansky), l'infantilisme. La tuberculose agirait donc en amenant une déchéance des tissus et principalement du système cardio-vasculaire, comme pourrait aussi le faire la syphilis.

Mais la tuberculose n'agit-elle que de cette façon ? Il est permis de se demander si, dans un certain nombre de cas, les parents tuberculeux ne transmettent pas plutôt le germe par contagion, qu'ils ne préparent le terrain. On sait combien est fréquente et facile la contagion des fils de tuberculeux ; d'ailleurs, Jolly [1], au cours de l'enquête qu'il a faite sur les chlorotiques, a vu que dans un certain nombre de cas (8 sur 54), les chlorotiques elles-mêmes avaient déjà présenté des manifestations tuberculeuses.

Il n'est pas rare, en interrogeant les jeunes femmes tuberculeuses, d'apprendre qu'elles ont été soignées antérieurement pour une anémie ou une chlorose. Enfin, les chlorotiques les plus typiques peuvent se montrer, dans quelques cas, entachées déjà de bacillose, quand on recherche cette infection par les procédés délicats ; ainsi que l'un de nous l'a vu chez une malade du Pr Landouzy, l'injection de tuberculine peut, chez une chlorotique ne présentant aucun symptôme net de tuberculose à l'auscultation, révéler l'infection.

Il faut donc toujours, quand on se trouve en présence d'une soi-disant chlorotique, rechercher avec soin la tuberculose. L'enquête ne doit point, d'ailleurs, porter seulement sur cette infection ; dans d'autres cas, elle fera découvrir une syphilis à la période secondaire, une néphrite, des troubles digestifs, un ulcère de l'estomac donnant lieu à de l'inanition ou à des hémorragies répétées qui avaient passé inaperçues parce qu'on n'avait pas attaché une importance suffisante à l'examen des selles. D'autres fois encore, on reconnaîtra l'existence de parasites intestinaux dont les œufs se retrouvent dans les matières fécales ; ou bien les signes d'une insuffisance thyroïdienne ou ovarienne.

Souvent on ne découvre que des causes banales : mauvaise hygiène, privation d'air, de lumière, alimentation insuffisante, fatigues excessives, surmenage.

[1] JOLLY. *Influence de la scrofulo-tuberculose sur le développement de la chlorose.* Thèse de Paris, 1890.

Toutes ces causes ont été successivement invoquées par les auteurs pour expliquer la production de la chlorose ; aussi y a-t-il un nombre considérable de théories pathogéniques de cette affection [1].

Ce qui frappe surtout, c'est que la cause à laquelle on peut rattacher l'anémie paraît en général fort légère, insuffisante. Il arrive même des cas où l'on ne découvre rien par un examen attentif, ce qui ne veut pourtant pas dire que la chlorose est essentielle.

Mais dans tous ces cas, il est une condition qui se retrouve toujours : la chlorose est une affection qui survient chez les filles et surtout à l'époque de la puberté ; elle peut encore, il est vrai, s'observer quelque temps après l'établissement des règles ou au moment de la ménopause, elle pourrait même se voir chez les garçons, mais ce sont des faits exceptionnels et la chlorose est bien avant tout le *morbus virginus*.

Et c'est là, nous semble-t-il, une condition étiologique extrêmement importante qui permet de comprendre le développement de la chlorose.

Au moment de la puberté, lorsque les premières règles s'établissent, l'organisme de la femme est obligé de faire face aux besoins nouveaux ; les organes hématopoïétiques ont à fournir assez de sang, non seulement pour réparer celui qui sera éliminé à chaque période menstruelle, mais surtout pour assurer le rapide développement organique. Il en résulte un véritable surmenage de ces organes qui, n'étant pas encore adaptés à leurs fonctions nouvelles, ne peuvent suffire aux besoins. L'équilibre physiologique est rompu entre la destruction et la réparation sanguine.

[1] On a fait de la chlorose :

1° Une maladie du sang et des organes hématopoïétiques, une hypoplasie hématique (Nonat, Hayem, Luzet, Hanot, Gilbert, Immermann) ;

2° Une conséquence de troubles digestifs, agissant par action toxique (Zander, Bouchard, Couturier, Riegel, Nothnagel, etc.), par action mécanique (Meinert, Boudou), par pertes sanguines (V. Hösslin, Lloyd Jones) ;

3° Une névrose (Parrot, Trousseau) ; une névrose vaso-motrice, avec rupture de l'équilibre osmotique et hydratation de l'organisme (Grawitz) ;

4° Une infection (Lemoine, Clément) ; favorisée par la persistance de l'hymen (Metchnikoff) ;

5° Une auto-intoxication d'origine génitale et menstruelle (Charrin), due à une insuffisance ovarienne (Spillmann, Etienne, Demange, V. Noorden) ; à un hyperfonctionnement ovarien (Lloyd Jones) ; à une insuffisance thyroïdienne (Capitan).

Sur les théories de la chlorose, consulter : F. Levy. Des chloroses symptomatiques. *Gazette des hôpitaux*, 1er août 1903.

Hayem, Hanot ont beaucoup insisté sur l'apparition de la chlorose au moment des premières règles. Suivant Hanot, « au tournant de la puberté, au moment de la mise en demeure pour l'organisme, en prévision de la génération, d'un surcroît de vie plastique et d'une extension des activités fonctionnelles, l'insuffisance originelle surgit de toutes parts ; comme une faillite, comme une banqueroute, la chlorose apparaît ».

Hayem, Hanot pensent que l'établissement des règles vient seulement démasquer la méiopragie des organes hématopoïétiques, qui avaient fonctionné jusque là d'une façon imparfaite, mais en apparence suffisante. Il semble, en effet, qu'il faille attribuer à la méiopragie du système hématopoïétique, quelle que soit la cause dont elle relève, une certaine part dans le développement de l'anémie.

Mais l'établissement de la puberté ne vient pas seulement démasquer la chlorose latente, elle apporte plutôt une nouvelle prédisposition à l'anémie. Sur un terrain ainsi préparé, où l'équilibre hématopoïétique est instable, il suffit d'une cause, même minime, pour amener une rupture de l'équilibre et une anémie.

Il s'agirait encore d'une anémie symptomatique, provoquée par une des causes pathologiques ordinaires ; mais, par suite de la prédisposition due au surmenage passager des organes hématopoïétiques, une cause d'intensité très faible pourra produire une anémie intense. Ainsi, la tuberculose qui déglobulisera peu un adulte, produira à la puberté une anémie profonde. Il y a contraste entre la prédisposition du terrain qui saute aux yeux et la faiblesse de la cause déterminante qui peut échapper à l'examen, si bien que l'anémie pourra presque paraître essentielle [1].

En résumé, on peut entendre sous le nom de chloroses, des anémies dues à des causes variées et peu importantes, agissant sur un terrain prédisposé par le surmenage hématopoïétique.

On comprend ainsi que les chlorotiques guérissent, en général,

[1] Dans certains cas, la fragilité des organes hématopoïétiques, restée latente jusque là, n'apparaît qu'à l'occasion d'une cause nettement productive d'anémie. C'est à ces cas que Hayem réserve le nom de *chloro-anémies*, les distinguant des *chloroses vraies*, dans lesquelles la fragilité des organes hématopoïétiques aidée des causes banales est suffisante pour déterminer l'état pathologique, et des *anémies symptomatiques* qui surviennent sur un terrain quelconque et dans lesquelles c'est la notion de cause efficiente qui intervient seule.

avec facilité, puisque la cause qui a provoqué l'anémie est légère et que la prédisposition du terrain est une condition passagère, liée à l'évolution sexuelle.

MÉCANISME PATHOGÉNIQUE DES ANÉMIES

Des processus multiples, et souvent combinés, interviennent pour produire les anémies. Ces processus peuvent être rangés dans les catégories suivantes :

A. **Perte hématique.** — Le mécanisme le plus simple est représenté par les cas où une certaine quantité de sang est soustraite à l'organisme, comme cela a lieu à la suite d'une hémorragie. Ces anémies se réparent très vite si la perte sanguine est unique et survenue chez un sujet sain; mais si l'hémorragie, comme cela est le cas le plus fréquent, survient sur un terrain pathologique ou bien se reproduit, la réparation est entravée et l'anémie peut être progressive.

B. **Dilution hématique.** — C'est par ce mécanisme que s'expliquent les anémies consécutives aux injections intravasculaires et sous-cutanées de sérum artificiel (Marcano). Elles sont extrêmement passagères et ce n'est qu'après une longue série d'injections de sérum qu'on peut voir survenir un état persistant d'anémie (M. Labbé). Telles sont aussi les anémies des malades atteints de néphrite chronique avec anasarque : mais celles-ci sont déjà plus complexes et paraissent résulter à la fois d'une dilution sanguine par les liquides d'œdème, d'une déperdition d'albumine par les urines, et peut-être aussi d'une dissolution globulaire par le plasma trop peu concentré. Elles répondent à l'hydrémie des anciens.

C. **Destruction hématique.** — La destruction globulaire peut être due : 1° à une rupture de l'équilibre osmotique entre les globules et le plasma; telle est l'anémie qui suit l'introduction d'eau distillée dans les veines;

2° A une fragilité plus grande des globules rouges que l'on peut constater dans la plupart des infections et intoxications; et, en particulier, chez les syphilitiques, dont les hématies sont très sensibles à l'action du mercure, et chez les sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique, dont les globules ne résistent pas à une exposition au froid ;

3° A des poisons hémolytiques, les uns bien définis chimiquement, les autres plutôt soupçonnés que démontrés. C'est à des poisons de ce genre qu'il faut, sans doute, attribuer les anémies des infections, du cancer, de l'helminthiase intestinale. Maragliano a constaté l'augmentation du pouvoir globulicide du sérum chez les cancéreux, les pneumoniques, les typhiques, les érysipélateux, les tuberculeux, etc.

Les sécrétions microbiennes ont un pouvoir hémolytique, ainsi que semblent le prouver les déglobulisations rapides en rapport avec des toxi-infections humaines ou expérimentales. Bianchi Mariotti, après des inoculations de bacille typhique, de choléra, de charbon, trouva une perte d'hémoglobine en rapport avec la quantité de culture injectée. Besredka, Breton ont démontré expérimentalement le pouvoir hémolytique de certaines sécrétions microbiennes.

D. **Déperdition albumineuse et saline.** — La déperdition des sels et des albumines du plasma, entre pour une part dans la production de l'anémie. L'insuffisance plasmatique peut être due :

A une déperdition exagérée des sels du sérum et particulièrement des phosphates, dans certains états pathologiques comme la tuberculose au début.

A une déperdition des albumines dans les néphrites parenchymateuses chroniques.

A une consommation exagérée des matières albuminoïdes empruntées aux tissus et au plasma sanguin dans les états fébriles (Hallervorden et Leube) et dans les états cachectiques (Muller).

E. **Agénésie hématique.** — Le défaut de régénération du sang par suite d'une insuffisance des organes hématopoïétiques ou de la nutrition mène aussi à l'anémie.

1° Les organes hématopoïétiques, en particulier les organes

myéloïdes, étant altérés dans leur structure ou dans leur fonctionnement, la régénération des globules rouges et de l'hémoglobine ne se fait pas ou se fait mal, et des globules rouges inachevés, encore pourvus d'un noyau, passent dans la circulation.

Si l'effort de la moelle pour la régénération est normal, il en résulte la présence de normoblastes dans le sang ; quand la transformation à l'intérieur de la moelle osseuse est particulièrement lente, les globules rouges grossissent et dépassent les dimensions normales sans perdre leur noyau, et il en résulte le passage de mégaloblastes dans la circulation, circonstance à laquelle Ehrlich accorde une signification fâcheuse, car elle indique le plus haut degré de l'insuffisance myéloïde.

2° La nutrition étant insuffisante, les albuminoïdes, les matières minérales, le fer, qui sont nécessaires au sang pour se reconstituer, ne lui sont plus apportés en assez grande quantité ; il en résulte une véritable atrophie du sang comme du reste du corps.

Dans certains cas, l'alimentation encore suffisante pour faire face aux besoins normaux de l'organisme et à la régénération sanguine physiologique, devient insuffisante à assurer la régénération du sang détruit en plus grande quantité par une cause pathologique et l'anémie se constitue peu à peu à la suite des maladies répétées.

Pendant la période du développement corporel, l'enfance et l'adolescence, les besoins de l'organisme sont plus intenses et l'apport de matériaux nutritifs doit être relativement plus considérable pour que l'anémie ne se produise pas. Aussi est-ce surtout à cette période que les anémies sont fréquentes.

Les divers processus que nous venons d'énumérer ne sont pas, en général, isolés ; ils se combinent et s'ajoutent les uns aux autres pour produire l'anémie, dont les facteurs sont toujours multiples. Même dans ces deux cas, très simples en apparence, d'anémie hémorragique et d'anémie par injection de sérum artificiel, le processus est déjà complexe. En effet, l'anémie post-hémorragique n'est pas due seulement à la soustraction sanguine, mais aussi à la destruction d'une certaine quantité de globules, qui se fait après la perte de sang ; elle est encore compliquée, dans quelques cas, par l'état

pathologique au cours duquel elle est survenue. Dans l'anémie par injection de sérum artificiel, il est possible aussi que des phénomènes d'hémolyse, par modification de la concentration moléculaire du plasma, ou qu'un défaut de régénération par épuisement des organes hématopoïétiques, viennent s'ajouter à la dilution.

La rupture de l'équilibre osmotique et la dilution sanguine représentent sans doute un processus très général. Nous avons déjà dit que Grawitz attribuait la chlorose à une dilution du plasma sanguin par troubles vaso-moteurs ; Houston a montré l'existence d'une dilution sanguine, d'une hydrémie en rapport avec une hydropisie dans plusieurs variétés d'anémies.

L'action des substances hémolytiques est peut être aussi beaucoup plus importante qu'on ne le pense, et joue vraisemblablement un rôle dans un grand nombre d'anémies diverses.

En outre, l'état de la moelle des os, la valeur de l'alimentation donnée au malade sont des conditions importantes à considérer, car c'est de l'activité des organes hématopoïétiques et de la qualité des aliments ingérés que dépend la régénération du sang, après qu'une cause quelconque a produit une destruction hématique.

QUATRIÈME PARTIE

LE GLOBULE BLANC

CHAPITRE PREMIER

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE GÉNÉRALES DU GLOBULE BLANC

APERÇU HISTORIQUE

Bien que le globule blanc eut été découvert par Hewson, en 1770, le début des recherches sur sa physiologie et sur son rôle dans les états morbides ne date guère que de l'année 1845, époque des premiers travaux de Virchow sur la leucémie : Virchow distingue deux variétés de globules blancs ; les uns petits et à un seul noyau, d'origine lymphatique : les autres plus volumineux, à noyau contourné ou à gros noyau étalé, plus ou moins régulier, auxquels il attribue une origine splénique.

Wharton Jones, en 1846, découvre les mouvements amiboïdes des leucocytes et remarque la présence de granulations dans le protoplasma de certains d'entre eux ; il propose, par suite, de diviser les leucocytes en deux catégories : les leucocytes granuleux, les leucocytes non granuleux.

Robin et surtout Max Schultze, complètent la classification des formes leucocytaires.

Max Schultze distingue, en effet, quatre formes principales qui correspondent aux quatre formes primordiales que nous admettons aujourd'hui. Hayem admet aussi ces quatre variétés, qu'il ramène plus tard à trois principales : petit leucocyte à noyau unique ; leucocyte polynucléaire à protoplasma finement granuleux ; leucocyte à grosses granulations. Se basant, non plus seulement sur

l'aspect extérieur des leucocytes, mais sur les réactions histo-chimiques de leur protoplasma et des granulations que celui-ci contient. Ehrlich, enfin, établit une classification des leucocytes, qui est bientôt admise par tous les hématologistes.

Ranvier précise la structure du leucocyte et montre que dans la variété dite polynucléaire, le noyau est en réalité unique, mais polylobé. Il établit, enfin, le rôle du leucocyte dans la nutrition des éléments anatomiques et dans l'élaboration des tissus.

Ces leucocytes sont en effet capables, comme le montrent Cohnheim, Recklinghausen, de passer à travers les parois vasculaires à l'état physiologique et dans les états inflammatoires (diapédèse).

Cohnheim et Recklinghausen, ne reconnaissent pas toutefois le rôle protecteur dévolu au leucocyte dans l'acte de la diapédèse et c'est à Metchnikoff que revient tout l'honneur d'établir sur des bases solides la théorie de la « phagocytose ». Metchnikoff, en effet, montre que le leucocyte doit être considéré comme l'élément protecteur de l'organisme par excellence, non seulement vis--à-vis des microbes, mais encore vis-à-vis des poisons et des toxines, comme le producteur des antitoxines.

Dans le domaine de la pathologie, Virchow avait su révéler toute l'importance de l'examen du sang pour le diagnostic de la leucémie. Hayem, Malassez étudient la leucocytose dans les divers états pathologiques et insistent sur sa valeur diagnostique.

Des travaux d'Ehrlich et de Metchnikoff date surtout l'essor qu'a pris depuis quelques années l'étude du leucocyte. La notion ancienne des variations du nombre global des leucocytes dans les divers états pathologiques, se complète de cette donnée nouvelle, capitale, des variations des diverses espèces de leucocytes, des modifications de la formule hémoleucocytaire.

ANATOMIE GÉNÉRALE DU GLOBULE BLANC

§ Ier. — Technique.

Examen de sang frais. — On peut étudier la structure du leucocyte et ses caractères physiques en déposant une goutte de sang sur une lame de verre recouverte d'une lamelle et en l'examinant à la température de la chambre. Cette technique est insuffisante pour étudier les globules blancs des mammifères.

Platine chauffante. — Les mouvements sont plus actifs et se conservent plus longtemps quand on se sert pour l'observation de la platine chauffante de Malassez[1] à conduction de chaleur métallique qui permet de maintenir le sang à une température voisine de celle du corps. On fournit aux leucocytes une

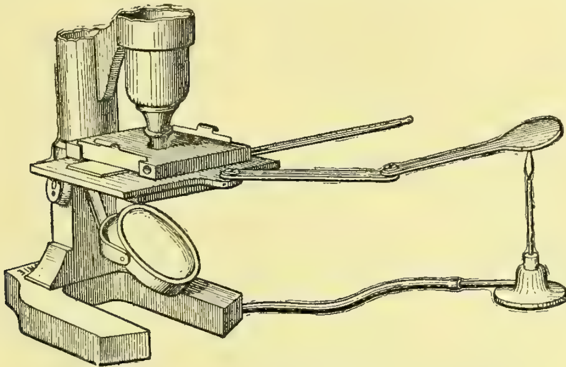


Fig. 65. — Platine chauffante à conduction métallique.

réserve d'air, on peut se servir d'une petite chambre à air de Ranvier, ou bien faire reposer la lamelle sur la lame au moyen d'une petite cale de paraffine, ou d'un peu de fécule de pomme de terre (Ranvier); la goutte de sang doit être petite et ne pas atteindre le bord de la lamelle[2].

Quand on veut *fixer les leucocytes* au milieu de leurs mouvements afin de

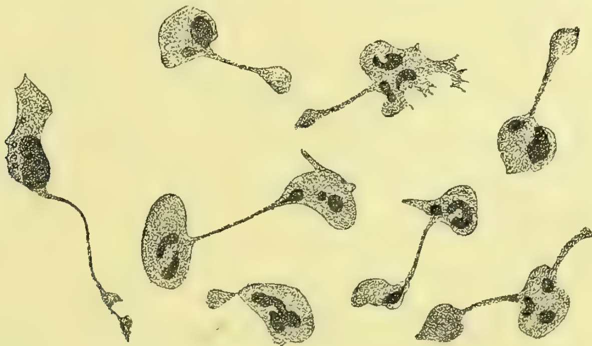


Fig. 66. — *Lymphe péritonéale de l'axolotl.* — Globules blancs examinés vivants *in vitro* pendant leurs mouvements (Jolly).

bien voir leurs déformations et leurs prolongements, il faut déposer avec une pipette sous la lamelle quelques gouttes d'acide osmique à 1 p. 100 sans que l'acide osmique touche le sang; les vapeurs d'acide osmique fixent les cellules;

[1] Malassez. *Arch. de physiologie*, 1886.

[2] Krauss. Ueber eine neue regulierbare Vorrichtung für den heizbaren Objekttisch *Centralblatt fur Bakteriologie*, 25 sept. 1902, p. 467. Krauss a indiqué récemment une nouvelle platine chauffante avec un mode spécial de régulation thermique.

au bout de 1 à 2 minutes, avec l'extrémité d'une fine pipette, on enlève l'acide osmique qu'on remplace avec précaution par de l'eau distillée ; on enlève de même l'eau distillée avec la pipette ; on la remplace successivement par une solution d'éosine et par une solution d'hématéine, et on monte définitivement dans la glycérine. Jolly [1] a pu obtenir ainsi de belles préparations.

Procédé de l'immersion. — Pour remplacer la platine chauffante, peu pratique, Ranvier [2] a imaginé le procédé de l'immersion, qui consiste à plonger le microscope et la préparation à examiner dans un bain d'eau chaude, et à observer sous l'eau.

Maurel a perfectionné cette méthode et l'a employée pour un grand nombre de recherches. Il se sert d'un microscope petit modèle B, avec un objectif n° 9 à immersion à eau (Nachet) et un oculaire n° 1, ce qui donne un bon éclairage et un grossissement suffisant (650 diamètres). Le microscope est placé sur un cristallisoir renversé dans une cuve en verre clair C, haute de 20 à 25 cent., à fond carré, remplie d'eau chaude à 35°-37°.

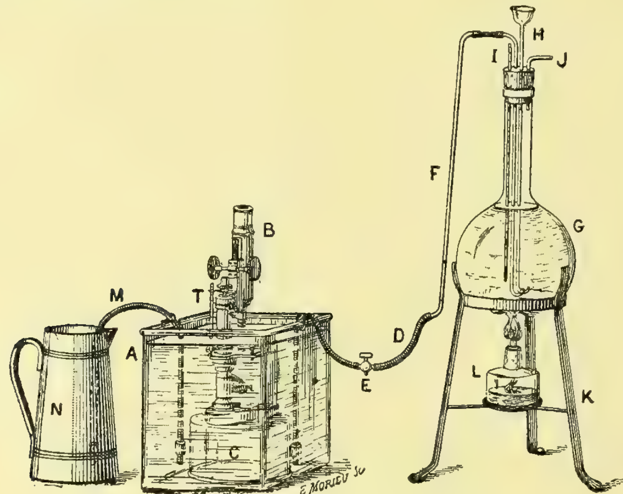


Fig. 67. — Appareil de Maurel.

Un thermomètre plongé dans la cuve indique la température de l'eau. Pour que la température du bain reste constante, Maurel [3] fait arriver de temps en temps, au moyen d'un tube siphon F D une certaine quantité d'eau chauffée dans un ballon de verre, placé sur un trépied ; un thermomètre I indique la température de l'eau du ballon ; le tube J permet l'échappement de la vapeur ; le tube H sert à l'introduction d'une nouvelle quantité d'eau.

Pour faire pénétrer de l'eau dans la cuve, il suffit, le tube siphon ayant été préalablement amorcé par aspiration, d'ouvrir le robinet E. Le siphon doit

[1] Jolly. Thèse Paris, 1898.
[2] Ranvier. *Acad. des sciences*, 31 mars 1890 ; et *Semaine medicale*, 1890, p. 117.
[3] Maurel. *Arch. de méd. expér.*, 1er mars 1895.

plonger jusqu'au fond de la cuve. Le trop plein d'eau est évacué au moyen d'un tube de caoutchouc M formant siphon.

Pour obtenir la préparation microscopique, Maurel se sert d'une lame de verre épaisse, un peu plus grande que les lames ordinairement employées en histologie, divisée en deux parties par une fine rainure; sur cette lame il trace avec de la cinture de benjoin deux petites bandes qui sèchent rapidement et qui serviront à supporter ensuite la lamelle pour empêcher l'écrasement des éléments vivants à observer. La lame est chauffée à 30° environ. Avec un agitateur de verre effilé,



Fig. 68. — Lame de Maurel.

Maurel y dépose sous forme de petites gouttes de 1 millim. environ, très rapprochées la culture ou la solution dont il veut expérimenter l'action sur les leucocytes ; il peut ainsi se rendre compte approximativement de la quantité de substance employée. Ces gouttes sèchent très rapidement ; on ne les dépose que sur l'une des moitiés de la lame afin de se servir de l'autre moitié comme terme de comparaison. Une goutte du sang à examiner est ensuite placée sur la lame et immédiatement recouverte d'une lamelle. La préparation est soigneusement lutée à la paraffine et portée aussitôt dans l'eau chaude sur la platine de microscope. La mise au point et l'observation sont très faciles par ce procédé.

§ II. — Constitution des leucocytes.

Les leucocytes sont essentiellement constitués par une masse protoplasmique renfermant un noyau : ils ne sont pas entourés de membrane d'enveloppe.

Noyau. — Le *noyau* est peu visible sur l'élément vivant ; cependant, lorsque les leucocytes sont très hyalins, tels les grands leucocytes de l'axolotl (Ranvier), on le décèle avant tout phénomène cadavérique ou toute action des réactifs ; chez la grenouille, lorsque les leucocytes s'aplatissent, s'amincissent, le noyau que l'on ne voit pas dans les conditions ordinaires, peut aussi devenir apparent (M. Duval). Chez l'homme, le noyau des leucocytes du sang se dessine vaguement, comme une tache plus sombre, au milieu du protoplasma.

Le noyau se présente sous des aspects divers selon la variété de leucocytes ; il est toujours unique chez les animaux à sang chaud, comme l'a montré Ranvier, mais il est divisé en lobes, dans certaines variétés de leucocytes, désignés sous le nom de *leucocytes polynucléaires*. Les leucocytes des animaux à sang froid, notamment ceux du triton, peuvent renfermer deux noyaux.

Granulations des leucocytes. — Un certain nombre de leucocytes du sang renferment des granulations dans leur protoplasma ; celles-ci se voient exclusivement, comme nous le verrons dans la suite, dans le protoplasma des leucocytes polynucléaires. Elles sont d'aspect variable, et présentent, au point de vue de leur affinité colorante, des réactions spéciales qui les ont fait classer en éosinophiles, neutrophiles, basophiles.

Les *granulations éosinophiles* ont été les plus étudiées. Elles apparaissent comme des corpuscules arrondis ou légèrement allongés, sensiblement réfringents, incolores ; elles se présentent quelquefois en bâtonnet, comme les formations cristalloïdes de certaines cellules végétales ; on ne peut distinguer aucune texture ; la périphérie semble seulement plus colorée que le centre. Les granulations existent dans toutes les espèces animales, depuis les batraciens ; chez les invertébrés, on observe d'ailleurs dans les leucocytes des granulations très voisines (Löwit) ; elles se présentent chez les divers mammifères, avec des caractères à peu près identiques ; cependant leur taille est variable ; celles du cheval sont colossales, celles du chien très volumineuses, celles du rat et de la souris moins volumineuses que celles de l'homme. Les granulations acidophiles des oiseaux et de la grenouille apparaissent sous la forme de bâtonnets et de cristaux (granulations cristalloïdes de Ehrlich et Schwarze) ; des formes analogues peuvent se retrouver chez le cobaye dans la moelle osseuse (Jolly).

Ces granulations résistent à l'action dissolvante des acides étendus d'eau, à l'acide chlorhydrique à 1 p. 100. Au point de vue chimique, elles semblent contenir du phosphore et du fer.

Les *granulations neutrophiles*, très petites, qui ne se voient qu'après l'emploi d'une technique spéciale de coloration, sont, par

contre, extrêmement sensibles à l'action des dissolvants ; il en est de même, quoique à un moindre degré, des granulations basophiles.

Williams [1] pense que les granulations des mastzellen sont formées de mucine, à cause de leurs réactions histo-chimiques métachromatiques qu'elles partagent avec cette substance.

La nature exacte de ces granulations est encore mal déterminée ; elles sont considérées, en général, comme formées de matière albuminoïde. Leur constitution élémentaire paraît plus simple que celle des matières protéïques ; pour Ehrlich, elles doivent être regardées comme un produit de sécrétion spécifique du protoplasma. Arnold en fait, au contraire, un élément intégral de la structure de ce protoplasma.

On les a considérées comme des réserves de diastase, par comparaison avec les grains de certaines cellules glandulaires. Elles contiendraient les ferments des leucocytes, en particulier, les alexines (théorie des alexocytes).

Certaines paraissent être des substances alimentaires de réserve comme les granulations vitellines (Ranvier, Ehrlich et Heidenhain).

§ III. — Propriétés des leucocytes.

Forme. — A l'état de repos, les globules blancs sont sphériques ; l'examen du sang, à l'état frais, avec la platine chauffante, montre, par contre, qu'ils sont doués de mouvements amiboïdes ; l'examen du sang sec révèle souvent cette propriété en nous montrant, sur le pourtour des leucocytes, des prolongements variés qui ont été fixés par la dessication rapide.

Couleur. — Les globules blancs sont incolores, avec un reflet grisâtre et ont un aspect granuleux.

Dimensions. — Leurs dimensions varient selon l'espèce animale et la variété de leucocytes, comme nous le verrons dans la suite ; chez la grenouille, ils ne mesurent que 14 μ, moins donc que les

[1] Williams. *Münch. med. Woch.*, 11 fév. 1902.

globules rouges ; chez l'homme, ils sont, en général, plus volumineux ; chez le fœtus, leur volume peut atteindre 17 à 19 μ.

Altérations cadavériques. — Les cellules lymphatiques abandonnées hors des vaisseaux présentent, après un laps de temps variable, des excroissances en forme de boules, claires et homogènes, connues sous le nom d'*excroissances sarcodiques de Dujardin*, qu'il ne faut pas confondre avec les pseudopodes.

Action des alcalis et des acides. — L'acide acétique fait apparaître les noyaux ; l'ammoniaque, la soude, la potasse, les dissolvent.

Action de l'eau distillée. — Elle détruit les leucocytes : leurs mouvements deviennent moins rapides, leur évolution s'accélère, leurs granulations offrent des mouvements browniens et ils se désagrègent sans pouvoir achever leur développement. Les éléments jeunes résistent mieux que les leucocytes âgés. Ceux de l'homme sont plus résistants que ceux du lapin.

Les leucocytes sont beaucoup moins sensibles à l'eau distillée que ne le sont les hématies. Ils se conservent assez bien même dans une solution à $\frac{2}{3}$ d'eau distillée pour $\frac{1}{3}$ de sang qui détruit, au contraire, rapidement les hématies. De tous les éléments du sang ce sont les globules blancs qui résistent le mieux, ce sont les hématoblastes qui résistent le moins à l'action de l'eau distillée (Maurel [1]).

Action de la température. — Les leucocytes de l'homme meurent à 14° ; à 16° ils deviennent déjà immobiles, mais, ils peuvent reprendre leurs mouvements si on élève la température ; à 20° ils commencent à avoir des mouvements qui s'accentuent jusqu'à 39°, température à laquelle leur activité atteint son maximum, pour se continuer jusqu'à 43° ; à partir de 43° l'activité va en diminuant jusqu'à 47°, degré qui est promptement mortel pour les leucocytes (Maurel). L'action prolongée plusieurs heures d'une température de 42° à 45° tue les leucocytes de l'homme.

[1] MAUREL. *Arch. méd. de Toulouse*, 1er déc. 1896.

L'action de la chaleur sur les leucocytes des autres espèces animales est analogue ; mais, les limites des températures supportées par les leucocytes varient avec chaque espèce ; ces limites sont en rapport avec la température normale de l'animal. Ainsi, le leucocyte de l'homme, dont la température centrale est de 37°, meurt à 46°,5, tandis que le leucocyte du pigeon, dont la température est de 43°,5, ne meurt qu'à 52°.

Considérant que les températures extrêmes qui tuent les leucocytes d'un animal, sont aussi celles que l'organisme ne peut supporter, Maurel pense que la mort des leucocytes joue un rôle important dans la mort de l'animal ; la chaleur, en tuant les leucocytes, tue l'animal.

Action des toxiques. — Maurel [1] a expérimenté l'action directe d'un grand nombre de substances toxiques ou médicamenteuses sur les leucocytes : strychnine, curare, cyanure de potassium, acide cyanhydrique, atropine, pilocarpine, cocaïne, tuberculine, iode, sublimé, ergotine, quinine, etc.

Il a vu qu'à partir d'une certaine dose déterminée pour chaque substance, l'action toxique se manifeste, les leucocytes cessent leur mouvement, prennent la forme sphérique et meurent.

Ainsi, le chlorhydrate de cocaïne, à la dose de 0 gr. 20 pour 100 grammes de sang, tue les leucocytes ; à la dose de 0 gr. 10, il altère les leucocytes, mais il ne les tue pas et les laisse achever leur évolution.

La dose toxique pour les leucocytes est aussi la dose toxique pour l'animal ; il est donc probable que la mort des leucocytes entraîne la mort de l'animal ; cependant, avec le curare et l'acide cyanhydrique, par exemple, une dose mortelle pour l'animal ne l'est pas pour ses leucocytes, qui résistent à des doses plus élevées.

Dans l'action toxique, il faut tenir compte de la façon suivant laquelle le toxique arrive au contact du sang ; si l'absorption est lente et la dilution suffisante, la mort ne peut survenir que par saturation du sang et destruction de tous les leucocytes ; si l'absorption

[1] MAUREL. *Recherches expérimentales sur les leucocytes*. 8 fascicules. Paris, Doin.

est rapide et la dilution faible, le toxique arrive dans le sang à un titre qui est nuisible pour les leucocytes, détruit aussitôt les leucocytes d'une partie du sang, et détermine la mort par embolie.

Avec l'atropine et la pilocarpine, Maurel a vu que l'immunité de l'animal à l'égard du toxique, se retrouve aussi sur ses leucocytes; en combinant ces deux alcaloïdes antagonistes dans les proportions de leurs doses minima mortelles, ils restent sans action sur les leucocytes; les leucocytes d'un sujet intoxiqué chroniquement par une substance comme le café, sont moins sensibles à l'action de la caféine que les leucocytes d'un sujet sain. Il y aurait donc accoutumance aux poisons pour les leucocytes comme pour l'organisme.

De l'ensemble des recherches de Maurel, il semble résulter que les actions toxiques nuisibles s'exercent sur l'organisme par l'intermédiaire des leucocytes et qu'il y a une relation très directe entre la mort des leucocytes et la mort de l'individu.

PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DES LEUCOCYTES

§ Ier. — Mobilité des leucocytes.

On sait, depuis les travaux de Wharton Jones, de Ranvier, de Cohnheim, que les globules blancs sont doués de mouvements propres servant à leur nutrition et à leur déplacement. Ils sont capables de s'étirer, de s'amincir de façon à traverser les parois vasculaires et à cheminer dans l'interstice des tissus. Ces mouvements ont été comparés à ceux des amibes et dits *amiboïdes*. Les mouvements du noyau, d'après J. Demoor [1], seraient indépendants de ceux du protoplasma, car si l'on paralyse le protoplasma par la narcose chloroformique, le noyau continue à présenter des mouvements.

Les mouvements des leucocytes sont faciles à étudier lorsqu'on s'adresse à la lymphe du sac dorsal de la grenouille.

TECHNIQUE DE RENAUT. — On prend une grenouille de grande taille qui ne soit pas sortie de l'eau depuis quelques heures; on l'immobilise dans un linge et l'on essuie la peau du dos. On collecte toute la lymphe dans un point par refou-

[1] J. DEMOOR. *Arch. de biol.*, Liège, 1894.

lement ; on traverse les téguments avec l'effilure d'une pipette, on aspire et on dispose le liquide en chambre humide de Ranvier.

Pseudopodes. — Les leucocytes changent de forme incessamment et poussent des expansions, véritables pseudopodes, dont il existe deux formes principales ; les pseudopodes en nappe et les pseudopodes en aiguille.

1° *Pseudopodes en nappe* (Ranvier). — Les pseudopodes en nappe se présentent le plus souvent sous forme d'expansions membraniformes extrêmement minces, souvent divisées en deux ou trois dents par des échancrures plus ou moins profondes. Ces pseudopodes se modifient d'un instant à l'autre, leurs échancrures se déplacent, leur contour se transforme entièrement.

Ranvier a décrit une autre variété de pseudopodes en nappe ; certains globules blancs s'étalent comme une boule de cire qu'on aplatirait fortement entre deux lames et deviennent tellement minces qu'ils disparaissent presque entièrement aux yeux de l'observateur.

2° *Pseudopodes en aiguilles.* — Chez certains animaux, notamment chez le triton crêté (Renaut), les pseudopodes se montrent sous forme de piquants semblables à des épines ou à des baguettes rigides et hyalines.

Progression du globule. — La formation des pseudopodes peut se produire, le leucocyte restant immobile ; mais, le plus souvent, le globule se déplace dans une direction déterminée par le mécanisme suivant : lorsqu'un globule a poussé un prolongement qui adhère à la lame de verre, on voit le pseudopode se renfler de plus en plus, tandis que le corps cellulaire diminue et finit par diparaître, comme s'il était aspiré dans le pseudopode.

La chaleur et l'oxygène sont les excitants nécessaires de l'activité amiboïde. Chez les animaux à sang froid, les mouvements amiboïdes se produisent à la température ordinaire et présentent un maximum d'intensité vers 40° ; chez l'homme et les animaux à sang chaud, ils ne commencent à se montrer qu'à 25°. L'action de l'oxygène ou l'action de l'air est facile à mettre en évidence.

Expérience de Ranvier. — Une préparation de cellules lymphatiques qui a servi à examiner les mouvements amiboïdes est soigneusement bordée à la

paraffine et abandonnée pendant 36 heures. Sous l'inffluence de la privation d'air, les cellules lymphatiques ne poussent plus de pseudopodes et redeviennent rondes; vient-on à enlever la bordure de paraffine et à introduire un peu d'air, les mouvements amiboïdes reparaissent.

La reptation des leucocytes est facilitée par leur propriété d'adhérer aux corps solides ; si on étale une goutte de sang sur une lame de verre, on peut, au moyen d'un mince filet d'eau salée, entraîner les hématies : les leucocytes restent collés à la lame.

Parmi les leucocytes, ce sont les leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles et éosinophiles, qui possèdent, au plus haut degré, la propriété amiboïde ; il semble que la lobulation de leur noyau facilite l'amincissement et l'étirement de la cellule et son passage à travers des fentes étroites (Heidenhain, Metchnikoff). Leur forme se modifie lentement et incessamment par suite des prolongements qu'ils émettent dans diverses directions ; ces prolongements, d'abord petits, grossissent et au bout de quelques instants tout le corps de la cellule se trouve avoir changé de place et de forme. Pour bien apprécier ces mouvements amiboïdes, il faut dessiner, à la chambre claire, de minute en minute, la forme d'un leucocyte.

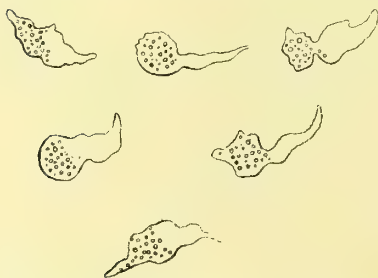


Fig. 69. — *Sang de l'homme, lèpre.* Sang examiné à la températ. de 38°. Mouvements amiboïdes d'un globule blanc à grosses granulations réfringentes (Jolly).

Les lymphocytes que l'on considère d'ordinaire comme immobiles, n'émettent que de courts pseudopodes. Le leucocyte mononucléaire, lorsqu'il remplit le rôle de macrophage, émet aussi des prolongements, mais, ceux-ci sont moins longs et moins mobiles que ceux des polynucléaires. Ils sont cependant susceptibles de présenter des mouvements plus rapides à la suite d'une sorte d'éducation : Metchnikoff signale, en effet, que

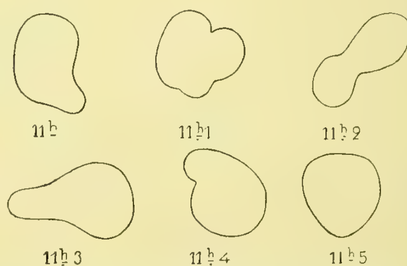


Fig. 70. — *Sang de l'homme, leucémie.* Sang frais examiné à la température de 38°-39°. Déformations sur place lentes d'un globule de grande taille (Jolly).

lorsqu'on injecte, à plusieurs reprises, du sang d'oie à un cobaye, à la troisième injection l'englobement des hématies se fait beaucoup plus rapidement qu'à la première injection par les macrophages, qui envoient alors, non plus de petits prolongements protoplasmiques, comme chez les animaux non préparés, mais de larges expansions.

Cette mobilité peut, sous certaines influences, diminuer ou même disparaître ; Cantacuzène a montré qu'en faisant absorber de l'opium à des cobayes vaccinés contre le vibrion cholérique, on immobilisait leurs phagocytes, qui devenaient inaptes à englober les vibrions. Le chloroforme, le chloral, l'antipyrine, la morphine, déterminent la production du même phénomène. Ainsi, si on fait absorber de l'antipyrine ou du chloral à la poule, animal normalement réfractaire au charbon, par suite de la diminution de la mobilité des phagocytes, on voit la poule perdre son immunité naturelle et succomber. L'abaissement de la température détermine un effet analogue.

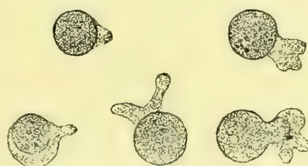


Fig. 71. — *Lymphe péritonéale de la grenouille.* Petits globules à noyau arrondi qui ont poussé des pseudopodes courts (Jolly).

Diapédèse des leucocytes. — Cohnheim et Reklinghausen ont montré que les leucocytes en circulation dans le sang étaient capables de traverser les capillaires et de passer dans le tissu conjonctif.

La diapédèse n'est pas seulement un phénomène pathologique, elle s'accomplit à l'état physiologique et c'est à elle qu'on doit la migration des leucocytes polynucléaires qu'on retrouve dans le tissu conjonctif.

Le phénomène s'observe facilement, soit qu'on se serve de têtards de grenouille que l'on plonge dans une solution de curare à 1 p. 100 et chez lesquels on observe au microscope les capillaires de la nageoire, soit que l'on examine au microscope, le mésentère d'une grenouille étalé sur une plaque de liège perforée. L'excitation produite par l'air amène bientôt l'apparition du phénomène.

Cette exposition à l'air suffit pour déterminer une rapide inflam-

mation de la membrane. Les capillaires se dilatent, la circulation se ralentit et les globules blancs s'accumulent contre la paroi des capillaires ; ce phénomène est connu sous le nom de *margination* des leucocytes. Grâce à leurs mouvements amiboïdes, les leucocytes ne tardent pas à traverser la paroi et l'on peut saisir sur le vif toutes les phases de cette diapédèse : on voit d'abord le leucocyte accolé à la paroi diminuer de volume en même temps qu'apparaît sur le contour extérieur de la paroi capillaire, une pointe protoplasmique qui devient de plus en plus saillante, grossit et finalement se transforme en un véritable leucocyte analogue à ceux qui sont contenus dans l'intérieur du capillaire.

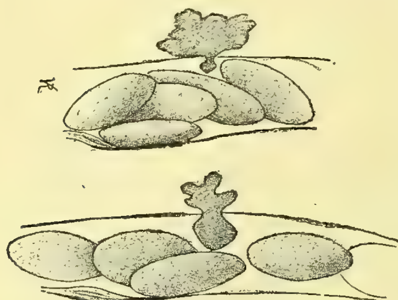


Fig. 72. — Diapédèse des leucocytes (d'après Mathias Duval).

Mobilité des leucocytes dans les états pathologiques. — Dans les leucocytoses infectieuses ou parasitaires, les leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles et à granulations éosinophiles, présentent des mouvements très actifs.

Dans la leucémie lymphatique, les lymphocytes sont, en général, dépourvus de mouvements ; cependant, ils présentent parfois des changements de formes lents, aboutissant à de petits déplacements.

Dans la leucémie myélogène, un certain nombre de leucocytes, probablement les leucocytes polynucléaires normaux, ont des mouvements rapides et émettent de longs pseudopodes.

Les myélocytes ont des mouvements beaucoup plus lents, moins étendus, moins pseudopodiques, qui ne commencent qu'à une température voisine de 37° et qui font défaut sur quelques cellules. Ces mouvements se voient surtout sur les myélocytes isolés au milieu du plasma ou situés sur les bords de la préparation. Les globules blancs du sang leucémique ne sont donc pas des cellules mortes (Jolly).

§ II. — Sensibilité des leucocytes.

Les leucocytes ne doivent pas être considérés comme des cellules inertes transportées passivement par le courant sanguin ; grâce à leurs mouvements amiboïdes, à leurs changements de forme, ils peuvent s'arrêter, même dans le sang en circulation, s'accoler à la paroi des capillaires, lui adhérer, la traverser ; l'observation directe de la circulation dans les capillaires sanguins du mésentère de la grenouille, mis à nu, en fait foi.

L'activité des leucocytes tient à la sensibilité qu'ils manifestent vis à vis des agents physiques et chimiques. Les leucocytes sont, nous l'avons vu, très sensibles à l'action de la température, ils le sont aussi à l'influence de la pression, de la vitesse, du milieu, etc.

Sensibilité tactile. — Les leucocytes possédent une *sensibilité tactile*, comme l'ont montré Massart et Bordet ; en effet, en présence d'un corps excitant ils réagissent en prenant contact avec celui-ci par la plus grande surface possible et en étalant leur protoplasma proportionnellement au degré de résistance qu'ils rencontrent.

Beaucoup plus importante est la sensibilité que les leucocytes présentent vis-à-vis des divers agents chimiques (*chimiotaxie*) ; elle a été l'objet d'un grand nombre de travaux :

Chimiotaxie. — Leber a montré en 1888 que des tubes capillaires fermés à une extrémité et contenant un extrait de cultures staphylococciques, se remplissent de leucocytes quand on les introduit dans la chambre antérieure de l'œil des lapins. Massart et Bordet introduisant dans le péritoine des grenouilles des tubes de Pfeiffer pleins de solutions ou d'émulsions variées, ont vu que, selon la substance employée, les leucocytes venaient s'accumuler à l'orifice des tubes ou bien n'apparaissaient pas.

Technique. — Pour étudier la chimiotaxie leucocytaire, on peut recourir à la technique suivante indiquée par Gabritchewsky : On se sert de tubes capillaires longs de 15 à 20 millim. et larges de 0 millim. 3 ; ils sont remplis du liquide à étudier, puis fermés à une extrémité et introduits, soit sous la peau du dos d'une grenouille, soit sous la peau de l'oreille d'un lapin (après qu'on a préparé un trajet au moyen d'une aiguille stérilisée). Les tubes sont retirés au bout de

24 heures au plus et examinés au microscope ; un faible grossissement permet de voir le bouchon leucocytaire plus ou moins épais qui obstrue leur extrémité ouverte. Si l'on désire compter ou étudier les leucocytes ainsi attirés, on brise l'extrémité fermée du tube, on l'approche d'une petite flamme et on applique en même temps l'autre bout près d'une lamelle, le liquide est chassé sur celle-ci.

Pour savoir si une substance attire les leucocytes, il est bon de mettre à côté des tubes remplis de la substance en étude, d'autres tubes remplis d'une substance certainement attirante, de l'eau peptonée glucosée par exemple (Massart et Bordet).

Lorsque les leucocytes sont attirés, on dit que les substances sont douées de propriétés *chimiotaxiques positives* ; lorsqu'ils ne le sont pas, on dit qu'il y a *chimiotaxie négative.* On s'est demandé, dans ce dernier cas, s'il y avait bien répulsion ou bien chimiotaxie indifférente ; les deux faits, comme le remarque Nicolle, peuvent se produire, mais on ne saurait nier que certaines substances aient un véritable pouvoir de répulsion.

La chimiotaxie ne dépend pas seulement de la nature de la substance, mais de la dose de celle-ci ; certains corps qui, à haute dose, repoussent les leucocytes, les attirent à petite dose.

Massart et Bordet comparent, à cet effet, une culture de hog-choléra normale et la même culture diluée de moitié à l'aide de la solution physiologique ; la première attire très peu les leucocytes, tandis que la seconde les attire énergiquement.

Chimiotaxie positive. — Les agents doués de chimiotaxie positive sont très nombreux : la plupart des bactéries et des produits de sécrétion de ces bactéries, les produits de désassimilation des cellules usées, les produits d'oxydation des albuminoïdes tels que la leucine (Büchners), enfin des substances chimiques telles que la papayoline, l'alcool, etc. (Gabritcheswky).

Chimiotaxie négative. — Par contre, certains agents ont une chimiotaxie négative : Ainsi les toxines sécrétées par certains microbes très virulents ou ces microbes eux-mêmes ; les sels de sodium et de potassium (concentrés à 10 p. 100), l'acide lactique depuis 0,1 p. 100 ; la quinine à 0,5 p. 100 ; l'eau chloroformée ; la glycérine depuis 1 p. 100. Avec les sels de Na et de K en solution faible (0,1 p. 100), l'eau distillée, le sang, l'humeur aqueuse, la peptone à 1 p. 100, la chimiotaxie reste indifférente.

Le rôle de l'acide lactique peut être facilement démontré en répétant *l'expérience de Massart et Bordet.*

On dépose dans le péritoine du lapin des faisceaux de tubes capillaires contenant les uns une culture de bacilles pyocyaniques ; les autres cette même culture additionnée de 1 p. 1000 d'acide lactique ; d'autres enfin la même culture additionnée de 1 p. 500 d'acide lactique ; après 8 heures, les 2 premières catégories de tube contiennent de nombreux leucocytes ; la 3me n'en renferme pas.

La chimiotaxie positive cesse de se produire si l'on détermine la narcose globulaire en anesthésiant l'animal.

Si l'on injecte de la teinture d'opium sous la peau des cobayes (1 cent. cube par 200 grammes d'animal) les leucocytes sont anesthésiés pendant 5 heures environ. Pendant ce laps de temps les agents excitants, introduits dans le péritoine, ne déterminent aucune réaction (Cantacuzène).

Si d'autre part on donne du chloral aux lapins et si une demi-heure plus tard on dépose dans le péritoine des tubes remplis de substances très attirantes, on voit que la chimiotaxie ne se produit plus et que les tubes restent absolument vides de leucocytes.

§ III. — **Phagocytose.**

Le rôle des leucocytes dans l'absorption des corps étrangers est connu depuis les travaux de Haeckel, de V. Recklinghausen ; on sait depuis les expériences de Ranvier, que les grains de cinabre ou de vermillon introduits sous la peau sont englobés par les leucocytes.

Mais c'est à Metchnikoff qu'on doit d'avoir exposé dans son ensemble la théorie de la phagocytose et montré l'importance du phénomène dans les actes de la vie organique.

Metchnikoff a montré que la propriété phagocytaire, dévolue à la cellule toute entière chez les protozoaires, se trouve localisée dans l'entoderme, chez beaucoup d'animaux inférieurs (spongiaires, cœlentérés, un certain nombre de turbellariés, quelques mollusques et vers rudimentaires). Chez ces animaux la fonction digestive et la fonction phagocytaire, sont confondues, mais, peu à peu les cellules du feuillet interne, au lieu d'élaborer les aliments à leur intérieur,

déversent les diastases sécrétées par elles dans une cavité digestive et la digestion devient extra-cellulaire. La fonction phagocytaire se sépare alors de la fonction digestive et devient l'apanage des cellules mésodermiques.

Chez les vertébrés, c'est surtout aux leucocytes du sang et de la lymphe qu'est dévolu ce rôle phagocytaire ; nous l'étudierons à l'état physiologique et dans les états pathologiques.

Les leucocytes exercent leur fonction phagocytaire : 1° vis-à-vis des corps étrangers introduits dans l'organisme et des cellules usées qui sont devenues de véritables corps étrangers ; 2° vis-à-vis des bactéries. Les diverses variétés de leucocytes entrent en jeu contre ces divers éléments, mais, comme l'a bien montré Metchnikoff, ce sont surtout les leucocytes mononucléaires, désignés par lui sous le nom de *macrophages*, qui interviennent contre les corps étrangers et les cellules, tandis que ce sont surtout les polynucléaires, ou *microphages*, qui interviennent, en général, contre les microbes.

A. — PHAGOCYTOSE A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE

Le rôle des phagocytes dans la vie normale est considérable ; ils détruisent les éléments usés incapables de se défendre contre eux.

Les phagocytes de l'ectoderme des œufs de mammifères résorbent l'épithélium utérin (M. Duval et Van Beneden). Dans la métamorphose d'une larve de mouche, d'après Metchnikoff, Kowalewski les fragments de fibres musculaires sont détruits par les leucocytes.

La dégénérescence des muscles de la queue du têtard est due à la phagocytose, les noyaux du sarcoplasma augmentent de nombre, s'entourent de protoplasma et se transforment en cellules amiboïdes qui disloquent et mangent les fibres striées (Metchnikoff).

La fonte de l'os cartilagineux est l'œuvre des grands leucocytes mononucléaires à noyau vésiculeux qui arrivent portés par les bourgeons vasculaires (ostéoclastes de Kölliker).

L'action des phagocytes s'exerce enfin à tous les instants de la vie, contre les cellules usées, hématies, leucocytes qui ont terminé leur évolution. Ce sont surtout les gros leucocytes mononucléaires non granuleux, les macrophages à qui est dévolue cette fonction.

Ce sont, en général, des cellules de 16 à 20 μ de diamètre atteignant quelquefois 40 à 50 μ. Le noyau a de 5 à 15 μ ; il est constitué par une substance faiblement basophile sur laquelle tranche un réseau chromatinien fortement basophile, constitué par une série de granulations périphériques et 2 ou 3 granulations centrales toutes réunies par de fines travées ; il est arrondi, ovale ou légèrement incurvé ; dans quelques cas, il est fortement lobé ou réniforme ; il peut présenter un bordfestonné, découpé par des échancrures, quelquefois une forme de coupe ou de calotte, quelquefois de véritables bourgeons qui le rapprochent des mégacaryocytes. La cellule peut avoir un noyau disposé en couronne, ou contenir plusieurs noyaux.

Le protoplasma est faiblement basophile, quelquefois fortement; le plus souvent il a une affinité tinctoriale mixte, acidophile ou basophile.

Résorption des hématies. — Langhans[1] a montré qu'à la suite d'une extravasation de sang provoquée artificiellement dans le tissu sous-cutané, l'hémorrhagie est bientôt suivie d'inflammation exsudative, pendant laquelle les leucocytes arrivent en quantité et englobent les hématies. Celles-ci se transforment en pigment brun ou brunâtre, et finissent par disparaître complètement.

Le phénomène de la résorption des hématies s'observe beaucoup mieux, si on injecte dans un point quelconque de l'organisme du sang défibriné ou des hématies provenant d'une autre espèce de vertébrés débarrassées du sérum par le lavage.

L'injection du sang provoque une inflammation aseptique qui amène un grand nombre de phacocytes libres, microphages et surtout macrophages. Les premiers n'englobent les hématies injectés qu'exceptionnellement et le rôle le plus important revient aux macrophages.

Ceux-ci, deux ou trois heures après l'injection, poussent de tout petits prolongements protoplasmiques et les fixent sur la paroi des hématies qui pénètrent bientôt, souvent en grand nombre, dans l'intérieur du macrophage.

[1] Langhans, *Virchow's Archiv.*, L. XLIX, 1870, nº 66.

L'étude des modifications des hématies dans l'intérieur du phagocyte peut être faite en ajoutant, à la goutte d'exsudat, un peu de solution de rouge neutre. Les hématies sont saisies par les macrophages à l'état vivant, mais subissent bientôt une altération aussitôt après avoir été englobées. Peu à peu, l'hémoglobine diffuse dans le contenu du macrophage, à travers le stroma, devenu perméable ; s'il s'agit d'hématies nucléées, le noyau de l'hématie se colore aussi par l'hémoglobine, et persiste beaucoup plus longtemps, quelquefois plusieurs semaines.

Les phagocytes chargés d'hématies ne restent que quelques jours dans le péritoine ; après avoir digéré les hématies, ils quittent le péritoine et achèvent la digestion dans la partie ganglionnaire de l'épiploon, dans les ganglions mésentériques, dans le foie et dans la rate.

La digestion des hématies par les macrophages se fait dans un milieu faiblement acide ; comme le montre l'adjonction de quelques gouttes de solution à 1 p. 100 de rouge neutre (d'Ehrlich), le contenu des phagocytes prend alors la coloration rouge brique, indice de l'acidité, celle-ci se maintient quelques heures, après quoi elle fait place à une décoloration totale qui doit être attribuée à la neutralisation de l'acide par une substance alcaline que laisse sécréter le leucocyte mort.

Résorption des leucocytes polynucléaires. — Des phénomènes de même ordre s'accomplissent vis-à-vis des leucocytes polynucléaires, qu'on retrouve assez fréquemment dans les organes hématopoïétiques, dans l'intérieur des grands leucocytes mononucléaires. Ces leucocytes sont bientôt transformés en de petits corps réfringents, fortement teintés par les couleurs basiques (Tingible Körper, de Flemming).

Ces résidus de la digestion protoplasmique servent peut-être à la régénération de nouveaux leucocytes comme celle des hématies, à la génèse de jeunes globules rouges.

Résorption des corps étrangers. – Les leucocytes mononucléaires servent encore à l'englobement des corps non organisés, des grains

de charbon qui pénètrent dans l'organisme, par exemple les cellules dites à poussière qu'on observe dans le poumon ne sont autre chose que des leucocytes mononucléaires chargés de grains de charbon.

B. — PHAGOCYTOSE DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Phagocytose des cellules. — Cette fonction de phagocytose cellulaire, exercée par les leucocytes dans l'organisme normal, s'exagère considérablement au cours des états pathologiques quand les cellules sont détruites en grande quantité, le rôle des macrophages apparaît alors considérable pour débarrasser les parenchymes et les humeurs des cadavres cellulaires ; ainsi, dans la fièvre typhoïde (Cornil, Bezançon) on voit en quantité innombrable, dans la pulpe et dans les vaisseaux spléniques, des leucocytes mononucléaires littéralement bourrés d'hématies, de leucocytes ou de débris leucocytaires ; il en est de même dans le paludisme, au cours duquel les leucocytes, soit dans le sang circulant, soit dans les organes hématopoïétiques, se chargent du pigment mélanique formé par l'hématozoaire, aux dépens du globule rouge. Des granulations pigmentaires ont pu être observées aussi dans les leucocytes (Gilbert, Gaucher et Sergent), chez des malades atteints de sarcome mélanique.

Autour des grandes cellules du système nerveux, dans les processus inflammatoires ou nécrobiotiques, on voit souvent une couronne de leucocytes qui s'apprêtent à détruire la cellule nerveuse devenue inapte à fonctionner ; ce sont ces leucocytes, chargés des débris cellulaires et des granulations graisseuses résultant de la dégénérescence de l'élément noble, qui constituent les corpuscules de Glüge.

Ce seraient aussi des phagocytes, désignés sous le nom de pigmentophages qui, suivant les observations récentes de Metchnikoff, enlèveraient le pigment aux poils et aux cheveux et produiraient la canitie [1] ; mais la nature leucocytaire des cellules susdites est douteuse ; il s'agit, probablement, non de cellules mésodermiques, mais

[1] METCHNIKOFF. Sur le blanchissement des cheveux et des poils. *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1901.

de cellules d'origine ectodermique ayant acquis des fonctions phagocytaires spéciales.

En somme, les éléments phagocytaires jouent un grand rôle dans la destruction des éléments nobles des parenchymes, dans le vieillissement de l'organisme ; peut-être même pourrait-on craindre que l'activité exagérée ou le nombre excessif des leucocytes ne soit une cause d'atrophie sénile précoce des parenchymes, de vieillesse prématurée : Metchnikoff[1] avait été amené, par ses recherches, à le supposer et avait, pour lutter contre cet effet nuisible, proposé l'usage d'un sérum antileucocytaire.

Phagocytose des microbes. — La phagocytose s'exerce surtout contre les microbes.

L'inoculation de microbes, tels que les pyogènes, sous la peau, s'accompagne d'une congestion vasculaire très vive, et bientôt d'une diapédèse très intense ; selon les cas, les microbes seront la proie des phagocytes et la guérison se produira sans lésion apparente, ou bien il se fera une réaction fibrino-leucocytique et des lésions analogues à celles de l'érysipèle ou des suppurations.

Selon la dose ou le degré de virulence des bactéries inoculées, on peut observer des phénomènes tout opposés ; en effet, si l'on injecte la bactérie du hog-choléra sous la peau du lapin, les doses faibles amènent une diapédèse abondante, suivie d'une phagocytose énergique et complète, les doses fortes provoquent une exsudation séreuse sans diapédèse et un développement exubérant des germes qui se généralisent en quelques heures.

L'étude des réactions histopathologiques qui se produisent au niveau d'une plaque d'érysipèle cutané permet de suivre tous les stades de la lutte contre les microbes (Metchnikoff, Achalme) : le processus aboutit soit à l'englobement et à la destruction des streptocoques par les phagocytes si l'organisme est vainqueur, soit au contraire à la destruction des cellules et au passage des streptocoques dans la circulation sanguine, si le microbe triomphe de la résistance organique.

L'étude des réactions qui s'accomplissent au niveau des séreuses

[1] Metchnikoff. Etude sur la résorption des cellules. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, nov 1899.

permet de mieux étudier encore les diverses phases du pocessus. Les phénomènes consécutifs à l'injection de vibrions cholériques dans le péritoine du cobaye bien étudiés par Cantacuzène, fournissent un exemple très démonstratif : L'injection de dose non mortelle de vibrions ne s'accompagne pas tout d'abord de phagocytose ; les leucocytes présents dans la cavité générale, mal à l'aise, séjournant au milieu des vibrions sans les englober ; mais bientôt l'accoutumance se fait, les leucocytes de la circulation générale qui avaient fui dans les organes à circulation ralentie reparaissent dans les vaisseaux en grand nombre, et la diapédèse commence. Les leucocytes polynucléaires englobent peu à peu les vibrions dont quelques-uns luttent pendant longtemps contre les leucocytes et les éloignent par leurs sécrétions. A ce moment les gros mononucléaires interviennent et englobent à leur tour les microphages et les microbes.

Leishman [1] a essayé de mesurer le pouvoir phagocytaire des leucocytes du sang des malades pour le comparer à celui des leucocytes d'un sujet sain ; pour cela il a mélangé *in vitro* des leucocytes à des microbes et il a étudié ensuite la proportion des microbes inclus dans les leucocytes ; de cette façon il aurait vu le pouvoir phagocytaire augmenter chez les sujets atteints de furonculose par inoculation de l'antitoxine de Wrigt.

L'inoculation de certains liquides, tels que le bouillon ou l'eau salée détermine tout d'abord une véritable répulsion des leucocytes, qui vont se disposer dans les replis séreux du péritoine et dont quelques-uns subissent même un certain degré de phagolyse.

Les phagocytes sont, comme l'a montré Metchnikoff, parfaitement en état de saisir et de dévorer les microbes vivants et non, comme on l'a prétendu, seulement les microbes tués ou atténués par les substances bactéricides du plasma.

Dans la presque totalité des cas, dit Metchnikoff, les bactéries vivantes même très mobiles, ne sont point capables de pénétrer dans l'intérieur des cellules ; ainsi, lorsqu'on observe des spirilles de la fièvre récurrente au voisinage des leucocytes, on les voit souvent exécuter des mouvements en tire-bouchon très vifs, à la surface de ces cellules, sans jamais pouvoir y pénétrer.

[1] LEISHMAN. *Brit. med. J.*, 11 janv. 1902.

Jamais non plus on ne voit les bactéries pénétrer dans l'intérieur des leucocytes morts, situés à côté d'elles. L'englobement des microbes se fait grâce aux mouvements actifs du protoplasma des leucocytes. Une très démonstrative expérience de Bordet met bien le fait en évidence ; si on injecte dans le péritoine du cobaye, à la fois des streptocoques et des bacilles proteus, les leucocytes de la cavité péritonéale laissent les streptocoques virulents se développer librement sans en englober aucun, tandis que les proteus se retrouvent tous dans l'intérieur des phagocytes.

Les bacilles quoique phagocytés conservent d'ailleurs encore longtemps leur complète virulence comme le fait a pu être démontré pour la bactéridie charbonneuse.

Quel que soit le microbe infectant, quel que soit le siège de l'infection, la phagocytose s'exerce suivant le même processus. Elle constitue le principal moyen de défense que l'organisme emploie contre l'infection.

Ce rôle phagocytaire n'est pas dévolu indifféremment à toutes les espèces de leucocytes : les plus jeunes ou lymphocytes qui n'ont pas encore atteint leur complet developpement, ne le possèdent pas ; les gros leucocytes mononucléaires et les leucocytes polynucléaires sont seuls chargés de phagocytose : mais ces deux variétés n'interviennent pas indifféremment ; au début d'une infection, le leucocyte polynucléaire, qui constitue la majorité des cellules du sang, est apporté en grande quantité par les vaisseaux au niveau du foyer morbide, et c'est par lui qu'est joué le premier acte dans le processus de la phagocytose. Plus tard, les leucocytes mononucléaires affluent à leur tour ; ils englobent les germes infectieux restés libres ou bien les leucocytes polynucléaires dont le protoplasma est déjà chargé de microbes.

Que l'on étudie la phagocytose dans les infections tuberculeuses des poumons et des reins, comme l'a fait Borrel[1] dans les infections par les microbes pyogènes injectés dans la circulation sanguine, comme l'a fait Werigo[2] dans les infections des ganglions ; comme nous l'avons fait nous mêmes[3] ; après l'inoculation de corps étran-

[1] Borrel. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1893 et février 1894.

[2] Werigo. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1894.

[3] F. Bezançon et M. Labbé. *Arch. de médecine expérimentale*, mai 1898 ; — Labbé. *Étude du ganglion lymphatique dans les infections aiguës*, thèse de Paris, 1898.

gers dans le péritoine enfin le résultat est le même : à une phase de polynucléose locale succède une phase de mononucléose locale. Dans la première, la phagocytose est exécutée par les leucocytes polynucléaires ou *macrophages*, qui constituent les leucocytes de la défense mobile ; dans la deuxième, la phagocytose est due aux leucocytes mononucléaires et peut-être aux cellules endothéliales et conjonctives qui constituent les *microphages*.

En d'autres termes, les leucocytes polynucléaires forment l'avant-garde, les mononucléaires l'arrière-garde de la défense organique.

Phagocytose des substances chimiques. — Les études récentes ont montré que la phagocytose s'exerce aussi vis-à-vis des substances chimiques.

Des expériences de Chatenay [1] il résulte que les toxines microbiennes éveillent la même réaction leucocytaire que les microbes eux-mêmes : les toxines sont absorbées, fixées et détruites par les leucocytes.

Dans l'expérience de Wassermann et Takaki [2], si la toxine tétanique, inoculée avec une émulsion de substance cérébrale, n'exerce pas d'action nuisible, c'est que les phagocytes ont absorbé à la fois la substance cérébrale et la toxine et ont annihilé l'action de cette dernière.

Il en est de même pour les toxines d'origine végétale non microbiennes, comme l'abrine, la ricine.

Ainsi les leucocytes protègent l'organisme aussi bien contre les intoxications que contre les infections.

Les substances médicamenteuses introduites sous la peau ou dans le sang sont également absorbées par les leucocytes.

Les expériences de Calmette, de Lombard [3], sur le sort de l'atropine injectée dans l'organisme, montrent l'absorption de ce poison par les leucocytes et réduisent à un phénomène de phagocytose l'immunité naturelle du lapin contre l'atropine.

Les recherches de Besredka [4] ont montré que le trisulfure d'ar-

[1] Chatenay. *Les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines*. Thèse de Paris, 1894.
[2] Wassermann et Takaki. *Berliner klin. Wochensch.*, 1898.
[3] Lombard. *Contribution à l'étude physiologique du leucocyte*. Thèse de Paris, 1901.
[4] Besredka. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, p. 49 et 209.

senic, sel insoluble, inoculé dans le péritoine du cobaye est absorbé par les leucocytes, puis digéré, désagrégé et solubilisé à l'intérieur de ces cellules, qui vraisemblablement le transforment en un autre sel arsenical inoffensif pour l'organisme. Un sel arsenical soluble, l'arsénite de potassium, injecté à des lapins, est également absorbé par les leucocytes à l'intérieur desquels on peut démontrer sa présence par l'analyse chimique.

Kobert (de Dorpat) et ses élèves[1] ont établi, dans une série de recherches, que le fer soluble, introduit dans l'organisme, est, en grande partie absorbé par les leucocytes qui le fixent dans le foie, la rate et la moelle des os. Metchnikoff a fait la même constatation à la suite des injections sanguines, péritonéales ou sous-cutanées de fer soluble[2].

Arnozan et Montel[3] ont constaté, au niveau des nodules sous-cutanés formés par l'injection d'une émulsion de calomel, comme dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille et dans le péritoine du cobaye, l'absorption et la solubilisation du calomel qui est transformé par les leucocytes en sublimé et en mercure réduit.

Stassano[4] avec les sels mercuriels solubles, Samoïloff[5] avec les sels solubles d'argent, Arnozan et Montel avec le salicylate de soude et l'iodoforme, sont arrivés au même résultat.

M. Labbé et Lortat-Jacob[6] ont étudié le rôle des leucocytes dans l'absorption de l'iode et des composés iodés. Aussitôt après une injection d'iode ou de liqueur de Gram dans le péritoine, les leucocytes s'emparent de l'iode, qui apparaît dans leur protoplasma sous forme d'un croissant iodé périphérique. Bientôt la coloration jaune de l'iode disparaît et le protoplasma leucocytaire prend un aspect rocheux ; on peut encore, à ce moment, déceler l'iode dans le leucocyte grâce aux réactions provoquées par le sublimé. Plus tard, il est impossible de déceler l'iode dans le leucocyte par les

[1] KOBERT. *Arbeiten des pharmak. Institut. zu Dorpat*, 1893-94.

[2] METCHNIKOFF. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 719.

[3] ARNOZAN et MONTEL. *XIIe Congrès internat. de méd.*, Paris 1900 ; — MONTEL. *Rôle des leucocytes dans l'absorption des médicaments.* Thèse de Bordeaux, 1900-1901.

[4] STASSANO. L'absorption du mercure par les leucocytes. *C. R. de l'Académie des sciences*, 1898, t. CXXVII, p. 680.

[5] SAMOÏLOFF. *Arb. des pharmak. Institut. zu Dorpat.* 1893.

[6] M. LABBÉ et LORTAT-JACOB. Absorption de l'iode et des composés iodés par les leucocytes. *Soc. de Biologie*, 4 juillet 1902.

réactifs ordinaires, ce qui montre que l'iode n'est pas seulement absorbé par le leucocyte, mais encore solubilisé, assimilé et incorporé à la molécule albuminoïde.

Toutes ces recherches établissent d'une façon positive le rôle des leucocytes, et surtout des leucocytes mononucléaires, dans l'absorption, la solubilisation et l'assimilation des médicaments [1]. Cette étude est d'ailleurs encore peu avancée et entourée de difficultés très grandes, car, si les composés inorganiques sont faciles à retrouver dans l'économie et à doser, il n'en est plus de même des composés organiques, et surtout de ceux qui sont arrivés à faire partie intégrante de nos tissus.

Il semble, en outre, que le leucocyte ne se borne pas à assimiler, mais qu'il transporte aussi les médicaments à travers l'organisme et qu'il les apporte aux points où leur activité est nécessaire pour aider les tissus à lutter contre une infection ou une intoxication, ou à réparer les désordres de la lutte. Le sort des substances introduites à l'état de division très fine, comme les grains de cinabre dans la circulation, n'est pas livré au hasard. Les recherches de Cohnheim, Ponfick, Slaviansky, Rutimeyer, etc., ont montré que, chez les animaux sains, ces substances sont portées par les globules blancs dans le foie, la rate, la moelle des os, etc. ; il n'en est pas de même chez les animaux malades où ces substances se déposent d'une façon prépondérante dans les foyers inflammatoires. Il en est à cet égard des substances inorganisées comme des bactéries. Ainsi les leucocytes apporteraient le mercure aux lésions syphilitiques, le fer aux organes hématopoïétiques des anémiques. l'arsenic à la glande thyroïde et aux productions épidermiques, l'acide cinnamique ou le baume du Pérou aux foyers de tuberculose pulmonaire (Landerer) [2]. Ce transport et cette localisation élective se feraient grâce à la chimiotaxie qui appelle les leucocytes vers tout foyer irrité, infecté ou traumatisé de l'organisme, grâce aussi à la spécificité de localisation des médicaments, dont il faut, sans doute, tenir un très grand compte.

[1] M. Labbé. Rôle des leucocytes dans l'assimilation et la répartition des médicaments. *Presse médicale*, 1903.

[2] Landerer. *Le traitement de la tuberculose*, traduction Alquier, Paris, 1899.

A l'égard des aliments, le leucocyte remplit les mêmes fonctions qu'à l'égard des médicaments : il sert, dans une proportion encore impossible à apprécier, à leur absorption, à leur transformation, et à leur distribution aux éléments cellulaires qui en ont besoin ; son rôle dans l'absorption des graisses qui suivent la voie des chylifères et traversent des organes lymphatiques avant de pénétrer dans le canal thoracique n'est pas douteux ; il est peut être aussi important pour l'absorption et la digestion des matières albuminoïdes, qui, après avoir subi l'action des sucs digestifs, n'ont pas la même constitution que les albuminoïdes qui composent nos tissus et ont besoin d'être modifiés avant de pouvoir être réellement incorporés.

Beaucoup d'auteurs regardent les granulations des leucocytes comme des matériaux alimentaires ou des ferments accumulés dans le protoplasma. Ranvier [1], Salmon [2] considèrent les granulations iodophiles de certains leucocytes comme des amas de glycogène, substance dont on connaît le rôle important dans la nutrition et l'accroissement rapide des éléments anatomiques.

Les *mastzellen* d''après Ehrlich[3], comme les *clasmatocytes* d'après Ranvier, seraient des leucocytes qui se sont chargés de réserves nutritives dans le sang ou dans les organes et qui apportent ces réserves dans le tissu conjonctif où ils s'accumulent. L'accumulation et la destruction des leucocytes dans les plaies en voie de réparation n'est-elle pas aussi motivée par la nécessité d'apporter aux éléments cellulaires nouveaux des matériaux nutritifs abondants ?

En définitive, le leucocyte nous apparaît comme l'intermédiaire entre les éléments nutritifs ou médicamenteux venant du dehors et les éléments de nos tissus, entre les éléments inorganiques et les éléments organisés. Il est à la fois celui qui prend au dehors, celui qui transforme et celui qui fixe ces éléments sur nos tissus.

Tous les phénomènes de phagocytose, qu'ils s'exercent vis-à-vis

[1] Ranvier. De l'endothélium du péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale. *C. R. de l'Académie des sciences*, 20 avril 1891 ; — Sur le mécanisme histologique de la cicatrisation et sur des fibres nouvelles : « fibres synapiques » (*Ibid.*, mars 1897) ; — Recherches expérimentales sur le mécanisme de la cicatrisation des plaies de la cornée. *Arch. d'anatomie microscopique*, t. II, p. 184.

[2] Salmon. *Glycogène et leucocytes*. Thèse de Paris, 1899.

[3] Ehrlich. Beitrag zur Kenntniss der granulirten Zellen, in *Farben analytische*, 1891, Bd. I, S. 1.

des cellules, des microbes, des toxines, des substances chimiques solubles ou insolubles, ont la même signification ; dans tous ces cas, le rôle du globule blanc n'est pas seulement mécanique, c'est aussi un rôle chimique ; grâce aux ferments solubles qu'il contient dans son protoplasma, il détruit, transforme, assimile les corps absorbés ; en dernière analyse, tous ces phénomènes se réduisent à un processus de digestion intracellulaire (Metchnikoff)[1].

§ IV. — Sécrétions des leucocytes.

Les leucocytes ne se contentent pas d'absorber et de digérer les corps étrangers, ils sécrètent des substances actives très variées, dont quelques-unes seulement sont étudiées et connues, mais dont le nombre est sans doute très considérable. Ces substances présentent, pour la plupart, des caractères qui les ont fait assimiler aux ferments solubles.

Oxydates. — Les recherches de Portier[2] ont montré l'existence de ferment oxydant, d'oxydase dans les globules blancs.

La présence d'oxydases dans les leucocytes admise par Portier, ne peut, d'après Enriquez et Sicard[3], être vérifiée qu'*in vitro*, au moyen de l'aldéhyde salicylique et non par la teinture de gaïac, leur existence *in vivo* très vraisemblable n'est pas absolument démontrée ; par contre, il existe des ferments oxydants indirects décomposant l'eau oxygénée, mais il est difficile d'affirmer leur pouvoir oxydant et de délimiter leur action ; enfin, à côté de ces ferments, existent toujours des corps oxydants non diastasiques, manganèse, fer, calcium, qui jouent certainement un rôle comme excitateurs, accélérateurs des oxydases, décuplent l'activité de ces ferments oxydants directs et même des ferments oxydants indirects.

Le rôle exact des leucocytes dans les phénomènes d'oxydation n'est pas encore élucidé ; pour Portier ils interviennent directement

[1] Metchnikoff. *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, 1902.

[2] Portier. *Oxydases dans la série animale*. Th. de Paris, 1897. Oxydases du sang des mammifères, *Soc. de biol.*, 28 avril 1898.

[3] Enriquez et Sicard. *Les oxydations de l'organisme*. Actualités médicales, J.-B. Baillière.

dans la production des oxydases, pour d'autres ils ne jouent que le rôle d'intermédiaires, de corps vecteurs empruntant aux divers tissus des ferments oxydants et les abandonnant ultérieurement au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

Fibrin-ferment. — Le ferment coagulant du sang, fibrin-ferment de Schmidt ou plasmase de Duclaux, est sécrété par les leucocytes ; l'expérience classique de Hewson [1], de Brücke [2], de Glénard [3] peut servir à le démontrer. On immobilise du sang par deux ligatures dans un segment de la veine jugulaire d'un cheval ; on divise ensuite le segment en trois tronçons par deux nouvelles ligatures, et on prélève avec une pipette le liquide contenu dans chacun des tronçons (tronçon inférieur contenant les globules rouges, tronçon moyen contenant des globules rouges et blancs et du plasma, tronçon supérieur ne contenant que du plasma), pour essayer ses propriétés coagulantes ; on voit ainsi que le tronçon moyen possède un pouvoir coagulant plus marqué que les autres tronçons, ce qui montre bien que le ferment coagulant provient des leucocytes et non point des globules rouges ni du plasma.

A côté du ferment coagulant existe, dans le leucocyte, une substance anticoagulante (thrombase de Duclaux, histone de Lilienfeldt).

Enfin le leucocyte contient encore un ferment fibrinolytique, un ferment glycolytique (Arthus), un ferment lipasique, dont Poulain [4] a montré l'existence et le rôle important pour l'assimilation et l'utilisation des graisses dans les ganglions mésentériques et les ganglions périphériques.

Cytate. — Les travaux de Bordet, de Metchnikoff, d'Ehrlich et Morgenroth ont montré que la destruction des corps cellulaires et des corps microbiens dans l'organisme des animaux était due à une substance particulière , la cytase, sécrétée par les leucocytes polynucléaires et surtout par les leucocytes mononucléaires. Cette substance,

[1] Hewson. *The works of Hewson.* Sydenham édit. Londres, 1846;
[2] Brücke. *Arch. f. path. Anatomie*, 1857 ;
[3] F. Glénard. *Bull. Soc. chimique*, 1875, t. XXIV.
[4] A. Poulain. *Etude de la graisse dans le ganglion lymphatique normal et pathologique.* Thèse de Paris, 1902, G. Steinheil, éd.

sorte de ferment digestif, attaque et détruit les cellules étrangères et les microbes qui sont sensibles à son action; grâce à elle, les éléments nuisibles sont détruits dans le corps des leucocytes. Ajoutons encore que les substances agglutinantes qui se développent au cours des diverses infections microbiennes, ou à la suite de l'inoculation de cellules étrangères dans l'organisme, sont des produits de sécrétion leucocytaire.

Les leucocytes fabriquent-ils aussi les antoxines ? D'après la théorie d'Ehrlich, on doit l'admettre ; les cellules qui absorbent les poisons sont aussi celles qui produisent les antipoisons. Metchnikoff incline vers cette hypothèse ; A. Gautier[1], J. Courmont[2] aussi.

Nous aurons ainsi indiqué la plupart des substances, élaborées par le protoplasma des leucocytes, qui sont connues aujourd'hui. Il est probable que cette énumération est fort incomplète, et que l'avenir nous fera découvrir un très grand nombre d'autres substances actives dues aux leucocytes.

La production de ces substances représente une véritable sécrétion interne. A l'état normal, elles ne sortent pas du globule blanc et leur action ne s'exerce que sur les corps englobés par celui-ci : la digestion est intracellulaire.

Dans les vacuoles que l'on observe dans le protoplasma des macrophages s'accumule en effet un suc acide, comme le montre la réaction rouge que détermine à ce niveau la solution de neutralroth.

Metchnikoff a pu isoler ce suc digestif des macrophages en faisant macérer dans la solution physiologique de chlorure de sodium, des organes contenant une grande quantité de macrophages tels que les ganglions lymphatiques du mésentère, la rate ; ces extraits qui contiennent le ferment digestif des macrophages, la macrocytase de Metchnikoff, dissolvent les hématies.

Un certain nombre de ferments digestifs seraient peut-être d'ailleurs de nature leucocytaire. Le ferment appelé par Pawloff entérokinase, proviendrait, d'après Delezenne, de la zone lymphoïde de l'intestin, il en serait de même de l'amylase.

Les leucocytes pourraient, d'après Ranvier, être considérés comme

[1] A. Gautier. *Toxines microbiennes et animales.*
[2] J. Courmont. *Traité de pathologie générale*, t. III, art. Inflammation.

de véritables glandes fabriquant de la graisse, du glycogène, capable même d'après Hofmeister d'agir sur les peptones et de les transformer en matériaux albuminoïdes.

Quand le leucocyte est altéré, quand il est détruit par un processus toxique ou infectieux, ou même, seulement quand sa tension superficielle vient à se modifier par suite des adhérences qu'il contracte avec les parois vasculaires ou les éléments des tissus, ces produits de sécrétion interne sortent du protoplasma leucocytaire et passent dans le plasma sanguin ou dans la lymphe. C'est ce que l'on voit se produire quand, à l'instar de Metchnikoff, on injecte des vibrions cholériques dans le péritoine d'un cobaye vacciné : la digestion, au lieu d'être intra-cellulaire, devient alors extra-cellulaire.

Ainsi les ferments des leucocytes passent dans le sérum et les sérosités ; il en résulte que celles-ci manifestent des propriétés digestives, bactériolytiques, cytolytiques, dues à la cytase des leucocytes ; des propriétés agglutinantes, oxydantes, etc., dues à l'agglutinine, à l'oxydase, etc., des leucocytes.

Mais, il ne faut pas l'oublier, les propriétés des humeurs sont ainsi que Metchnikoff et ses élèves l'ont démontré, d'origine leucocytaire ; la destruction extra-cellulaire des microbes et des cellules s'accomplit par le même mécanisme que la destruction intra-cellulaire, c'est-à-dire grâce aux substances sécrétées par le leucocyte lui-même ; de sorte qu'en définitive, comme nous l'avons fait remarquer au début de ce chapitre, tout provient du leucocyte, qui joue le rôle primordial dans la production de l'immunité.

§ V. — Rôle d'élaboration des tissus.

Les leucocytes pourraient encore, suivant certains histologistes, s'adapter à des fonctions nouvelles, se fixer dans les tissus, s'y transformer en cellules conjonctives et jouer un rôle dans la formation des tissus de sclérose qui servent à remplacer les éléments anatomiques détruits.

Ranvier [1] considère que les cellules à prolongement multiples ou

[1] Ranvier. Des clasmatocytes, *C. R. de l'Académie des sciences*, 1890, t. CX, p. 165 ; — De l'origine des cellules du pus et du rôle de ces éléments dans les tissus enflammés, *Ibid.*, 27 avril 1891 ; — Transformation *in vitro* des cellules lymphatiques en clasmatocytes, *Ibid.*, 6 avril 1891.

clasmatocytes qu'il a décrites dans le tissu conjonctif des membranes sont des leucocytes immobilisés : les travaux de Jolly, qui est arrivé à fixer les mouvements amiboïdes des leucocytes, en fournissent la preuve.



Fig. 73. — *Lymphe péritonéale de la grenouille.* Groupe de globules blancs, qui ont poussé des prolongements considérables et se sont immobilisés. Clasmatocytes *in vitro* de Ranvier (Jolly).

En résumé, le leucocyte sert à la défense, à la nutrition et à réparation de l'organisme ; c'est une glande unicellulaire mobile (Ranvier) [1], une cellule à tout faire, un véritable « microcosme ». Il représente le type de la cellule à fonctions indéterminées, opportuniste, capable de se comporter différemment suivant les besoins de l'organisme, opposée à l'élément spécialisé, ne remplissant qu'un seul rôle, que représente la cellule épithéliale [2].

Parmi toutes les cellules de l'organisme, ce sont les éléments ayant conservé le plus d'indépendance, les phagocytes, qui, le plus facilement et les premiers, acquièrent l'immunité dans les maladies infectieuses. Ce sont eux qui se dirigent vers les endroits où parviennent les microbes et les poisons, et qui manifestent une réaction contre eux. Les phagocytes de l'organisme indemne englo-

[1] Ranvier. *Traité technique d'histologie*, 1re éd., 1875, p. 175.

[2] Marcel Labbé. *Le Sang* (*Physiologie générale*) in Actualités médicales, J.-B. Baillière.

bent et détruisent les microbes et absorbent les toxines et autres poisons. L'acte final de la réaction des phagocytes est constitué par les processus chimiques ou chimico-physiques de la digestion des microbes, à l'aide des cytases, favorisées par les fixateurs : dans la défense contre les poisons, les phagocytes doivent aussi excercer une influence chimique. Mais, avant que ces phénomènes se mettent en jeu, les phagocytes manifestent des actes purement biologiques, tels que la perception des sensations chimiotactiques et autres, les mouvements dirigés vers les endroits menacés, l'englobement des microbes et l'absorption des toxines, et enfin la sécrétion des substances qui doivent être utilisées dans la digestion intracellulaire (Metchnikoff).

CHAPITRE II

LES GLOBULES BLANCS A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE CHEZ L'HOMME

§ Ier. — Nombre des leucocytes.

La plupart des auteurs considèrent que le sang normal contient environ 7 000 globules blancs par millim. cube.

Le tableau suivant indique la moyenne du nombre des leucocytes par millim. cube, d'après les différents hématologistes :

Hayem	6 000
Malassez	7 500
Limbeck	8 500
Rieder	7 680
Thoma	8 687
Beckman	7 533
Reinecke-Grœber	7 242
Tumas	6 200

Ces chiffres sont sujets à des variations assez étendues à l'état normal. Nous verrons que de nombreuses conditions physiologiques, telles que la digestion, le refroidissement, l'exercice, etc., amènent des changements assez considérables dans le nombre des leucocytes.

D'un individu à l'autre, dans les mêmes conditions extérieures, le nombre est également variable (Dumont).

La limite de ces variations physiologiques est assez difficile à apprécier. Les auteurs signalent des écarts qui vont de 4 000 à 10 000 (Jolly), de 5 000 à 10 000 (Grawitz), de 4 000 à 7 000 (Dominici), de 5 000 à 10 000 (Da Costa).

Si l'on compare le chiffre moyen des leucocytes et des hématies contenus dans 1 millim. cube de sang, on peut établir un rapport dont les anciens hématologistes tenaient très grand compte, mais qui est aujourd'hui un peu abandonné, car il fournit des indications

moins importantes que la numération isolée des leucocytes et des hématies.

La plupart des classiques indiquaient pour ce rapport le chiffre de $\frac{1}{300}$. Jolly fait remarquer que ce chiffre est trop élevé et ne correspond qu'à des cas d'anémie ou d'hyperleucocytose. A l'état normal le rapport des globules blancs aux globules rouges varie de $\frac{1}{600}$ à $\frac{1}{700}$ (Malassez).

§ II. — Formes leucocytaires.

Quelle que soit la technique qu'on emploie, il est facile de distinguer dans le sang normal deux espèces de leucocytes : les *leucocytes mononucléés* et les *leucocytes polynucléés.* L'usage de techniques spéciales, telles que la coloration par le triacide d'Ehrlich, montre en outre que les leucocytes mononucléés sont dépourvus de granulations dans leur protoplasma, tandis que les leucocytes polynucléés en contiennent. On peut dire que le sang normal contient des leucocytes mononucléaires non granuleux et des leucocytes polynucléaires granuleux.

Leucocytes mononucléés non granuleux. — Les leucocytes mononucléés se présentent sous des aspects multiples :

1° Lymphocytes. — Quelques-uns, qu'on peut désigner sous le terme de *lymphocytes*, à peine plus volumineux qu'un globule rouge, sont caractérisés par un *noyau* arrondi ou légèrement réniforme, entouré d'une très mince couche de protoplasma. Ce noyau fixe fortement les couleurs d'aniline basiques. Avec l'hématéine ou le bleu de Unna, on y distingue des granulations chromatiques disposées en réseau irrégulier. Avec le triacide, les masses chromatiques sont réparties sans aucun ordre et se montrent comme des grains foncés de grosseur variable, assez tassés.

Le *protoplasma* a des réactions amphophiles et neutrophiles, c'est-à-dire qu'il peut se colorer soit par les couleurs acides, soit par les couleurs basiques, soit par un mélange des deux. Ces recherches expliquent que, selon la technique employée, les auteurs aient pu donner de ces leucocytes une description différente. Il nous faut donc préciser l'aspect du protoplasma suivant le réactif employé.

Sur les préparations colorées par l'hématéine-éosine, il prend une couleur rose lilas ; sur celles colorées par le triacide, une teinte gris violet ; sur les préparations colorées par la thionine, une couleur bleu violacé. L'aspect le plus typique est fourni par les préparations colorées par le bleu de méthylène et par le bleu de Unna. Sur les préparations colorées par le bleu de méthylène, le lymphocyte a un protoplasma plus fortement basophile que le noyau, de sorte que ce dernier apparaît bleu clair, enserré d'un disque bleu foncé, légèrement granuleux. Sur les préparations colorées par le bleu de Unna, le protoplasma a une teinte générale gris bleu, sur laquelle se dessinent des masses colorées en bleu violet foncé, de forme irrégulière, un peu allongées et disposées parallèlement au bord de la cellule ; ces masses, rares autour du noyau, d'autant plus abondantes et plus tassées qu'elles sont plus excentriques, forment autour de la cellule une bordure qui est quelquefois plus foncée que le noyau lui-même.

2° Leucocytes mononucléaires moyens. — La plupart des *leucocytes mononucléaires* ont à peu près les mêmes caractères que le lymphocyte, mais leurs dimensions sont plus considérables ; elles varient de 10 à 14 μ ; leur diamètre est environ le double de celui des hématies.

Le *noyau*, arrondi, ovale ou réniforme, fixe bien encore les couleurs basiques d'aniline, mais avec moins d'intensité que celui du lymphocyte ; il est vésiculeux, possède des grains de chromatine disséminés et parfois un gros nucléole.

Le *protoplasma*, beaucoup plus abondant que celui du lymphocyte, présente les mêmes réactions colorantes, mais fixe d'une façon moins intense les diverses couleurs d'aniline. Sur les préparations au bleu de méthylène, le protoplasma se montre encore plus basophile que le noyau ; sur les préparations au bleu de Unna, il a le même aspect granuleux que celui du lymphocyte, mais les granulations sont moins nombreuses et ne se rencontrent qu'à la périphérie de la cellule.

3° Gros leucocytes mononucléaires. — On trouve enfin des cellules plus volumineuses, ayant de 15 à 20 μ de diamètre, à *noyau* vésiculeux, arrondi, oval ou réniforme, paraissant dénué de filaments chromatiques solides, occupant à peine la moitié de la cellule. Ce noyau est assez souvent excentrique, appliqué à un des pôles de la cellule

Le *protoplasma* de cette variété de leucocyte mononucléaire est très abondant; il fixe difficilement les matières colorantes; sur les préparations colorées par l'hématéine éosine, il apparaît coloré en rose lilas très clair ; sur les préparations au triacide, il apparaît souvent plus clair que le fond de la préparation; sur les préparations au bleu de méthylène, il présente encore une affinité basophile qui le rend plus foncé que le noyau ; sur les préparations au bleu de Unna, il est très pâle et ne présente que tout à fait à la périphérie une mince bordure formée de granulations violettes, qui n'apparaît pas sur tous les points du contour, mais seulement dans les points où le protoplasma est comme refoulé par le voisinage d'une autre cellule.

4° Formes de transition. — On voit encore, en petit nombre, des leucocytes mononucléaires, très voisins des précédents, dont le noyau, en général excentrique et très pâle, est réniforme ou franchement incurvé en U ou en fer à cheval, ou formé de deux masses distinctes, ou encore formé de plusieurs lobes qui lui donnent un aspect bourgeonnant. A cause de cette division du noyau, la distinction avec les leucocytes polynucléaires pourrait être difficile si l'on ne tenait compte de l'aspect toujours clair de chacun des lobes du noyau.

L'aspect clair du noyau rapproche cette variété de cellule des leucocytes mononucléaires, plus que des polynucléaires, et c'est comme telle que nous la comptons dans les numérations; cependant, si l'on tient compte de ce fait que certains auteurs admettent la transformation directe, dans le sang circulant, du leucocyte mononucléaire en un polynucléaire, on peut se demander s'il ne s'agit pas là de *formes de transition*.

Certaines de ces cellules correspondent peut-être aussi à une forme particulière qui a été décrite par Ehrlich dans le sang normal; cet auteur admet, en effet, l'existence d'une cellule à noyau clair, volumineux, souvent en bissac, à protoplasma abondant, chargée de quelques granulations neutrophiles; pour Ehrlich, cette cellule ne saurait être considérée comme une cellule lymphatique, mais comme une cellule d'origine médullaire, comme un *myélocyte* dont la transformation en leucocyte polynucléaire ne serait pas complètement achevée.

Cette classification en *lymphocytes, moyens mononucléaires, grands mononucléaires* et *formes de transition*, si compliquée qu'elle paraisse, est encore trop schématique, car il existe tous les intermédiaires entre ces diverses formes de leucocytes mononucléaires; de sorte que, lorsqu'il s'agit de faire une numération qualitative, il est souvent bien difficile de déterminer la classe à laquelle appartiennent les cellules qu'on observe.

La plupart des hématologistes s'entendent pour classer ainsi que nous l'avons fait les leucocytes mononucléaires. Presque tous admettent que le grand mononucléaire dérive du lymphocyte, dont il représente la forme adulte ; Ehrlich même désigne tous les mononucléaires, petits et gros, sous le terme général de lymphocytes. Tous admettent aussi l'existence des formes de transition, quittes à réserver leur opinion sur l'origine de ces cellules.

Pour Hayem, la taille ne peut servir à séparer les diverses variétés de leucocytes mononucléaires, qui doivent être distingués les uns des autres par les affinités chimiques de leur protoplasma, qui tantôt est incolorable et translucide, tantôt opaque et colorable par les couleurs basiques.

Les leucocytes mononucléaires à *protoplasma coloré* sont identifiés par Hayem aux lymphocytes.

Les leucocytes mononucléaires à *protoplasma incolore*, dont la taille varie de 9 à 20 μ, et qu'il a vus quelquefois, dans leurs formes volumineuses, présenter quelques rares granulations neutrophiles, seraient comparables aux formes de transition.

Leucocytes polynucléés granuleux. — Ces leucocytes sont caractérisés par l'aspect de leur noyau et la présence de granulations dans leur protoplasma.

Le nom de *polynucléaires*, qui leur a été donné, provient de ce qu'ils semblent posséder plusieurs noyaux. Ce n'est là cependant qu'une apparence et, comme l'a montré Ranvier, leur noyau unique est, en réalité, très contourné ou formé de plusieurs lobes réunis entre eux par des filaments chromatiques. Ces leucocytes seraient plus exactement dénommés leucocytes polylobés ou polymorphonucléaires, mais l'habitude ayant fait prévaloir le nom de polynucléaire, c'est ce dernier que nous emploierons.

Il existe trois variétés de leucocytes polynucléés qu'on doit soigneusement distinguer les unes des autres par les caractères du noyau et par les réactions histochimiques et les dimensions des granulations contenues dans le protoplasma.

1° Leucocyte polynucléaire a granulations neutrophiles. — La forme la plus répandue, celle qui constitue la cellule primordiale, le véritable leucocyte du sang est le leucocyte polynucléaire à granulations neutrophiles. Sa taille, assez peu variable, est de 11 μ environ. L'aspect du *noyau* est absolument caractéristique, car il est formé de lobes, soit en apparence séparés les uns des autres, soit reliés entre eux par des filaments chromatiques étriqués; l'ensemble figurant un ensemble de boules, un fer à cheval, ou bien un Z, un Y, un S, un V, etc.

Le protoplasma de la cellule est bourré de fines granulations, qui ne sont visibles que si on fait agir un mélange en certaines proportions d'une couleur acide et d'une couleur basique, d'où leur nom de neutrophiles.

Sur les préparations colorées par l'hématéine-éosine, le noyau apparaît en bleu violet, assez fortement teinté, nettement dessiné, semé de granulations chromatiques plus foncées. Le protoplasma a une teinte rose lilas pâle.

Sur les préparations colorées au bleu de Unna, le noyau se dessine encore très nettement avec ses granulations chromatiques en violet foncé, et le protoplasma, presque incolore, présente seulement un léger piqueté gris violacé.

Sur les préparations colorées au triacide d'Ehrlich, le noyau apparaît en bleu vert pâle, à contours moins nettement arrêtés, sans granulations chromatiques; il en est ainsi du moins lorsqu'on a fait agir l'alcool absolu sur la préparation colorée au triacide, mais quand on se contente de laver légèrement à l'eau, le noyau reste un peu plus fortement coloré, et sur la teinte bleuâtre du fond, se dessinent quelques granulations noirâtres, irrégulières, distribuées sans ordre, à la surface du noyau ; ce ne sont pas là des granulations chromatiques, mais bien des dépôts de matière colorante, analogues à ceux que nous avons déjà signalés à la surface des noyaux de mononucléaires. Certains auteurs ont voulu considérer ces granu-

lations comme d'ordre pathologique ; leur constance dans toutes les préparations de sang colorées par la méthode indiquée ne permet pas cette interprétation.

Neusser[1] a montré que, dans certaines conditions, on peut trouver dans le sang des granulations basophiles qui sont répandues irrégulièrement à la surface du noyau des leucocytes. Colorées par le triacide d'Ehrlich, ces granulations apparaissent comme des grains noir verdâtre, tantôt aussi fins que les grains neutrophiles des polynucléaires, tantôt plus volumineux, pouvant même couvrir tout le noyau ; souvent ils forment une couronne autour du noyau,ou une étoile ; on les rencontre au nombre de un à vingt et plus. C'est dans les leucocytes polynucléaires que Simon les a trouvés les plus abondants.

Neusser pense que ces granulations se rencontrent chez les sujets atteints de diathèse urique et peuvent être regardées comme pathognomoniques de la goutte : il les a vues aussi dans la lithiase, le rhumatisme musculaire, l'asthme nerveux, les affections de la peau, le diabète, la leucémie, etc. ; en outre, il les a rencontrées parfois chez des tuberculeux.

Kolisch pense aussi que ces granulations caractérisent la diathèse urique ; mais contrairement à Neusser, il ne croit pas qu'elles coïncident avec une élimination plus considérable d'acide urique ; il croit qu'elles se rencontrent quand les bases xanthiques sont extrêmement augmentées et que les corps alloxuriques sont éliminés en quantité beaucoup plus grande.

Putcher ne voit aucune relation avec l'élimination d'acide urique ou de corps alloxuriques.

Simon[2] a rencontré ces granulations basophiles d'une façon si constante chez les individus sains, nullement entachés de diathèse urique, qu'il considère au contraire leur absence comme un signe pathologique. Cette opinion concorderait avec celle de Johnston et Stewart qui n'ont pas vu de granulations basophiles dans le sang des cancéreux. Toutefois il ne faudrait pas considérer leur absence comme un signe de tumeur maligne car elles peuvent encore faire défaut dans d'autres conditions. En somme, il n'y a aucune conclusion possible à tirer de l'absence ou de la présence des grains basophiles des leucocytes ; et l'on ne peut, suivant Ehrlich, accorder aucune importance à ces grains basophiles qui résulteraient pour lui d'un artifice de préparation ou d'une altération des réactifs colorants.

Sur les préparations colorées par le triacide, le protoplasma est à peu près incolore et ses limites ne se dessinent guère que grâce aux granulations qu'il contient. Celles-ci apparaissent en très grande

[1] Neusser. *Wien. klin. Woch.*, 1894, T. VII, p. 71.
[2] Simon. *The American Journal of the medical Sciences*, février 1899.

quantité, plus ou moins tassées, de couleur violet rouge ; leur caractère fondamental est, bien plus que la couleur, leurs dimensions très petites, et leur aspect punctiforme.

2° Leucocyte polynucléaire a granulations acidophiles ou éosinophiles. — Ce leucocyte est beaucoup plus rare que le précédent dans le sang normal ; il faut parcourir un grand nombre de champs microscopiques pour en voir.

Il est de taille un peu plus considérable que le polynucléaire à granulations neutrophiles.

Son *noyau*, assez semblable à celui du polynucléaire neutrophile sur les préparations colorées par le triacide, s'en distingue, au contraire, nettement sur les préparations colorées par une substance basique, comme l'hématéine, la thionine, etc. ; il apparaît alors comme l'ont montré Jolly[1], Leredde et Bezançon[2], constitué par des masses vésiculeuses, peu colorables, au nombre de deux ou trois. Ces masses figurent assez souvent par leur agglomération une feuille de trèfle, le lobe supérieur reposant dans l'intervalle laissé par les deux lobes inférieurs accolés.

Ce leucocyte se distingue facilement enfin du polynucléaire à granulations neutrophiles par l'aspect même de ses *granulations*. Celles-ci sont beaucoup plus volumineuses que les granulations neutrophiles ; elles sont arrondies et présentent un double contour, au lieu d'être punctiformes comme les précédentes. Visibles déjà sans coloration à cause de leur réfringence, elles sont teintées en rose brillant par l'éosine, en rouge violet par le triacide, quelquefois en bleu vert clair par la thionine ; sur les préparations au bleu de Unna, elles se dessinent très nettement en clair sur le fond gris bleuâtre du protoplasma.

Le nombre des granulations est variable : tantôt elles sont peu nombreuses et disséminées, tantôt elles sont nombreuses, serrées, et donnent à la cellule l'aspect d'une grappe, d'une morula (Audibert)[3].

3° Leucocyte polynucléaire a granulations basophiles. — Les

[1] Jolly. Thèse Paris, 1898.

[2] Leredde et Bezançon. Les principales formes cellulaires du tissu conjonctif et du sang. *Presse médicale*, 23 nov. 1898.

[3] Audibert. *L'éosinophilie*. Thèse Montpellier, 1903.

leucocytes polynucléaires à granulations basophiles ou *mastzellen* (d'Ehrlich), n'existent qu'en très petit nombre dans le sang normal.

Elles sont caractérisées par un *noyau* formé de plusieurs lobes, au nombre de 2 d'après Dominici, de 3 ou 4 d'après Levaditi, assez gros, arrondis ou ovalaires, souvent légèrement irréguliers, séparés les uns des autres ou réunis par des filaments chromatiques ténus. Ce noyau se colore moins fortement que celui des autres polynucléaires.

Sur les préparations colorées par le bleu de Unna ou par la thionine, le *protoplasma* incolore apparaît parsemé de granulations volumineuses, irrégulières, en nombre variable ; ces granulations prennent une teinte métachromatique rougeâtre.

Sur les préparations colorées au triacide, les granulations ne sont pas visibles, et le protoplasma des mastzellen apparaît creusé de vacuoles incolores, séparées par un réseau finement grisâtre.

Sur les préparations colorées par l'hématéine-éosine, les granulations n'apparaissent pas, le protoplasma se montre creusé de vacuoles incolores, limitées par un fin réseau, et le noyau se reconnaît à sa coloration faible et à l'irrégularité de ses lobes.

§ III. — **Équilibre leucocytaire.**

La proportion de chacune des variétés de leucocytes dans le sang est la suivante :

1° Les *leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles* constituent, d'après Ehrlich, 70 à 72 p. 100 du nombre total des leucocytes. Ce chiffre paraît trop élevé à Jolly, qui n'a trouvé que 60 p. 100; Leredde et Bezançon indiquent 66 p. 100 ; Hayem, 62,5 p. 100; Da Costa, 60 à 75 p. 100.

2° Les *leucocytes mononucléaires* forment, d'après Ehrlich, 24 à 29 p. 100 du nombre total des leucocytes. Jolly indique 38 p. 100 ; Hayem, 36 p. 100 ; Leredde et Bezançon,32 à 33 p. 100.

On est assez mal fixé sur le rapport normal entre les lymphocytes, les mononucléaires et les formes de transition.

Pour Ehrlich, il y aurait 22 à 25 p. 100 de lymphocytes ; 2 à 4 p. 100 de formes de transition. Il faut se rappeler que dans la nomenclature d'Ehrlich, le terme de lymphocytes comprend tous les mononucléaires non granuleux du sang normal.

Pour Da Costa, il y a 20 à 30 p. 100 lymphocytes, 4 à 8 p. 100 de grands mononucléaires et de formes de transition.

Pour Hayem, les mononucléaires incolores réprésentent 26 p. 100, les mononucléaires opaques, 10 p. 100.

3° Les *leucocytes polynucléaires à granulations éosinophiles*, représentent 2 à 4 p. 100, d'après Ehrlich et Lazarus ; 1 à 2 p. 100, d'après Leredde et Bezançon ; 0,5 à 5 p. 100, d'après Hayem, Jolly, Da Costa ; 0,67 à 11 p. 100 d'après Zappert[1], qui admet comme chiffres moyens 1 à 3 p. 100.

4° Les *mastzellen* représentent 0,25 à 0,50 p. 100 (Ehrlich et Lazarus).

A l'état normal, la proportion des diverses formes de leucocytes contenus dans 1 millimètre cube de sang, oscille dans d'étroites limites ; malgré l'apport et la destruction incessante des leucocytes, il y a, selon l'expression de Leredde et Lœper[2], *équilibre leucocytaire.*

Cet équilibre paraît d'une grande fixité chez l'adulte. Chez un individu âgé de 23 ans, 6 numérations faites en 6 jours ont donné aux auteurs précités, dans le pourcentage des diverses espèces, des variations maxima de 3,8 p. 100. Jolly a constaté des variations ne dépassant pas 6 p. 100. Suivant Dumont :

La proportion des lymphocytes	subit à l'état normal des oscillations de	....	4,7 p. 100
—	grands mononucléaires	—	2 —
—	éosinophiles	—	1 —
—	neutrophiles	—	6,1 —
—	basophiles	—	0,6 —

Dans la pratique, comme on a en général affaire à des malades ou à des sujets dont on ignore la formule hémoleucocytaire exacte à l'état physiologique, il est nécessaire de ne tenir compte que des variations assez importantes au-delà ou en deçà des chiffres normaux. On peut estimer *qu'il existe un état pathologique toutes les fois qu'il y a en circulation chez l'adulte plus de 70 p. 100 ou moins de 60 p. 100 de leucocytes polynucléaires, plus de 40 ou moins de 30 p. 100 de leucocytes mononucléaires, pas d'éosinophiles ou plus de 3 à 4 p. 100 d'éosinophiles* (Leredde et Bezançon).

[1] Zappert. *Zeit. f. klin. Med.*, 1893, t. XXIII, p. 227. *Ub. d. Vorkom. d. eosin. Zellen in mensch. Blute.*

[2] Leredde et Loeper. L'équilibre leucocytaire. *Presse médicale*, 25 mars 1899.

§ IV. — **Numération des diverses espèces de globules blancs.**

La numération des diverses espèces de globules blancs doit être faite sur des préparations de sang sec colorées.

Technique. — La préparation doit être examinée avec un objectif à immersion à huile, combiné avec un oculaire faible ; le grossissement obtenu au moyen de l'objectif à immersion au $\frac{1}{12}$ (Nachet, Stiassnie, Leitz), est propice à cette étude ; il donne suffisamment de détails pour qu'on reconnaisse les formes leucocytaires et permet de passer plus rapidement en revue un nombre considérable d'éléments ; un grossissement plus fort tel que celui qu'on obtient avec l'objectif à immersion au $\frac{1}{18}$, peut être utile pour apercevoir certains détails, mais le nombre des éléments contenus dans un champ microscopique étant plus faible, il faut passer en revue un plus grand nombre de champs, ce qui allonge la numération.

Il ne faut jamais se servir pour cette opération d'un objectif à sec, qui ne permet pas une distinction assez précise des formes leucocytaires et des granulations protoplasmiques.

Comme il faut passer en revue un très grand nombre de champs microscopiques, la préparation est déplacée sous l'objectif, soit à la main, soit avec les vis qui font mouvoir la platine du microscope ; le meilleur dispositif est celui qui permet un déplacement étendu de la platine microscopique dans deux directions perpendiculaires ; il est facile ainsi d'examiner tous les points de la préparation.

Il est absolument nécessaire de faire porter la numération sur *les éléments contenus dans tous les points de la couche sanguine :* le centre de la préparation, ses bords, le point où a commencé et le point où a fini l'étalement du sang.

En effet, les formes leucocytaires ne sont pas réparties de la même manière en ces différents points, et si l'on se contentait d'un examen trop limité de la préparation, on n'aurait pas la vraie formule leucocytaire. Les bords de la préparation présentent toujours une accumulation de leucocytes et surtout de leucocytes polynucléaires ; si l'on se bornait à mensurer les leucocytes sur les bords, ce qu'on est souvent tenté de faire, parce que la fréquence des éléments y rend la numération plus rapide, on trouverait un chiffre trop considérable de polynucléaires. Le centre de la préparation contient une plus forte proportion de lymphocytes et de leucocytes

mononucléaires que les bords. Le point où a commencé l'étalement du sang présente souvent un étalement moins parfait; les leucocytes se sont contractés avant de se dessécher, de sorte qu'ils paraissent plus petits, ce qui peut gêner pour la différenciation des lymphocytes et des leucocytes mononucléaires et pour la distinction des granulations. Il en est de même pour certains points de la préparation où la couche sanguine, trop épaisse, ne s'est pas désséchée assez rapidement et présente des éléments trop serrés.

Pour ces raisons, on comprend qu'il ne faut employer pour la numération que les préparations où la goutte de sang a pu être étalée toute entière; sans cela, un certain nombre d'éléments, entraînés par la lame qui sert à l'étalement, échapperaient à la numération.

Le nombre d'éléments qu'il est nécessaire de passer en revue pour établir la formule leucocytaire est de 100 à 300. Certains auteurs recommandent, afin de diminuer autant que possible les erreurs, de faire porter l'examen sur 1 000 leucocytes. Assurément, on peut ainsi obtenir un chiffre un peu plus exact; mais l'examen devient par là même odieusement long, ce qui est un grave reproche à adresser à une méthode qui doit servir à la clinique.

Il nous semble plus important de faire la numération sur trois préparations différentes, colorées par l'hématéine-éosine, par le triacide, par le bleu de Unna. Sur chacune de ces préparations, on compte 100 leucocytes. La comparaison des chiffres obtenus par ces trois numérations, corrobore les résultats, et montre, s'ils sont concordants, que la numération a été faite dans de bonnes conditions. Si les résultats obtenus avec ces diverses préparations ne concordent pas, surtout si l'un d'eux diffère sensiblement des autres, on doit recommencer la numération sur plusieurs préparations colorées de la même manière.

En outre, l'examen de préparations diversement colorées est absolument nécessaire pour ne pas laisser passer certaines formes leucocytaires spéciales. Les préparations à l'hématéine-éosine servent à distinguer les leucocytes polynucléaires ordinaires et les éosinophiles, ainsi que les diverses espèces de mononucléaires ; mais, elles ne permettent pas de reconnaître les myélocytes, ni les mastzellen.

Les préparations au triacide pourraient, à la rigueur, servir à la

numération de toutes les espèces leucocytaires ; mais la coloration du noyau est moins nette, moins parfaite qu'avec l'hématéine-éosine, et la numération est, par suite, moins rapide ; la distinction des granulations acidophiles est parfois assez délicate d'avec les granulations neutrophiles.

Les préparations au bleu de Unna permettent de faire le pourcentage des mononucléaires et des polynucléaires et de reconnaître, à la rigueur, les leucocytes à grosses granulations acidophiles. Elles sont nécessaires pour le pourcentage des mastzellen et des diverses espèces de mononucléaires, en particulier des *cellules d'irritation* de Türck et des *plasmazellen* d'Unna.

Quand on hésite sur l'identification de certaines espèces de leucocytes, ainsi que nous le verrons plus loin, la comparaison des résultats obtenus sur les trois préparations est très utile pour résoudre la difficulté.

Etablissement de la formule leucocytaire. — La formule leucocytaire comporte : 1° le nombre des leucocytes ; 2° la proportion des espèces leucocytaires.

Pratiquement, voici comment on fait la numération des diverses espèces leucocytaires :

Chacune des formes leucocytaires, rencontrée dans le champ du microscope, est aussitôt inscrite à sa place sur une feuille de papier disposée comme ci-dessous :

Polynucl. neutrophiles.	Lymphocytes.	Mononucl. moyens.	Grands mononucl.	Polynucl. éosinophiles.	Mastzellen.	Mononucl. neutrophiles.	Mononucl. éosinophiles.
|	|	|	|	|	|	|	|

Quand on a compté 100 leucocytes, on s'arrête, et on fait la somme des leucocytes inscrits dans chaque rangée particulière. On a ainsi le pourcentage des formes leucocytaires.

Si l'on veut transformer le pourcentage en des chiffres absolus représentant le nombre de chacune des espèces leucocytaires par millimètre cube de sang, il suffit d'appliquer la formule suivante :

$$\text{Chiffre représentant le nombre d'une des variétés de leucocytes dans un millim. cube de sang} = \frac{\text{Nombre indiquant le pourcent. de cette espèce leucocytaire} \times \text{Nombre total des leucoc. dans 1 mill. c. de sang}}{100}$$

Par ex. : si l'on a compté 5 éosinophiles pour 100, dans un sang contenant 10000 globules blancs, le nombre des éosinophiles par millim. cube de sang sera :

$$\frac{5 \times 10\,000}{100} = 500$$

Mais il est préférable de ne point faire cette transformation ; on a l'habitude d'exprimer les formules leucocytaires par le pourcentage et non par le chiffre absolu des différentes espèces dans 1 millim. cube de sang.

Globules rouges à noyau. — La recherche et la numération des globules rouges à noyau se fait en même temps que celle des globules blancs. On établit ainsi une proportion entre le nombre des hématies nucléées et celui des leucocytes. Le plus souvent on se contente, dans les examens de sang, d'exprimer le nombre des hématies nucléées par rapport à 100 leucocytes. Si l'on veut transformer ce rapport et savoir combien le sang examiné contenait d'hématies nucléées par millimètre cube, il suffit de se reporter à la formule suivante :

$$\text{Nombre des hématies nucléées par millim. cube de sang} = \frac{\text{N. des hém. nucl. comptées} \times \text{N. de leucoc. par millim. c.}}{\text{N. de leucocytes comptés.}}$$

Par exemple, si on a trouvé 3 hématies nucléées pour 100 leucocytes dans un sang contenant 10 000 leucocytes par millim. cube, on a :

$$\text{N. des hém. nucléées par millim. c.} = \frac{3 \times 10\ 000}{100} = 300$$

Diagnostic de forme leucocytaire. — Quand on a l'habitude des examens de sang sec coloré, le diagnostic des formes leucocytaires n'offre pas de difficultés, à l'état normal ; il n'en est plus de même dans les cas pathologiques : l'existence de formes leucocytaires qui ne se voient pas dans le sang normal (myélocytes), de leucocytes dégénérés et de leucocytes mal colorés, rend parfois la numération délicate.

Les *principales causes d'erreur* sont les suivantes :

1° Les *lymphocytes* peuvent être confondus avec des *hématies nucléées*. Sur des préparations à l'hématéine-éosine, trop fortement colorées, le noyau du lymphocyte peut apparaître comme une boule noire presque opaque et son protoplasma peut être coloré en rose intense ; il ressemble ainsi à une hématie nucléée. Mais le noyau du lymphocyte est moins fortement et moins uniformément coloré que celui de l'hématie nucléée ; il est plus volumineux et n'apparaît jamais aussi nettement excentrique que le fait souvent le noyau de l'hématie. En outre, le protoplasma n'est jamais aussi nettement acidophile que celui des hématies.

Sur les préparations au triacide, le lymphocyte a un noyau moins foncé que l'hématie et un protoplasma lilas foncé, tandis que celui de l'hématie est d'un brun violacé.

Le diagnostic sera facilité par la comparaison des préparations colorées au bleu de Unna, qui montrent le protoplasma du lymphocyte avec son aspect granuleux, bleu violet, tandis que celui de l'hématie nucléée est bleu gris verdâtre.

2° Certaines formes de *leucocytes mononucléaires*, à noyau incurvé, sont difficiles à distinguer des *polynucléaires* ; cependant, le noyau des mononucléaires, même lorsqu'il est incurvé et contracté, reste ordinairement plus clair et moins riche en chromatine que celui des polynucléaires. Le protoplasma est plus basophile et présente, sur les préparations à l'hématéine-éosine, une teinte lilas moins rose que celle des polynucléaires.

La distinction sera complétée par l'examen des préparations au triacide qui montrent des granulations neutrophiles dans le protoplasma des polynucléaires.

Cependant, malgré l'examen comparé des préparations, le diagnostic pourra être très difficile ; le noyau peut avoir des caractères intermédiaires à celui du mononucléaire et du polynucléaire, tandis que le protoplasma contient des granulations ; la cellule méritera alors d'être rangée parmi les formes de transition entre les mononucléaires et les polynucléaires ;

3° Le *polynucléaire* à granulations neutrophiles peut être confondu avec un *mononucléaire* chargé des mêmes granulations.

Quand le noyau est pâle, il est parfois difficile de distinguer les lobes des polynucléaires ; d'autre part, les granulations qui recouvrent en partie le noyau des myélocytes peuvent faire croire à une lobulation du noyau, qui n'existe pas.

La distinction ne peut être faite que sur des préparations au triacide et repose sur une bonne coloration des noyaux.

En outre, le myélocyte est généralement d'un volume plus considérable que le polynucléaire.

4° Les *mastzellen* ne peuvent, sur les préparations à l'hématéine-éosine, être distinguées des *leucocytes polynucléaires* à granulations neutrophiles. Sur des préparations au triacide, elles s'en distinguent par l'absence de granulations et par les vacuoles ; sur des préparations au bleu de Unna, la mastzelle se reconnait facilement à la présence de granulations basophiles métachromatiques.

5° Les leucocytes *polynucléaires neutrophiles* sont, en général, très faciles à distinguer des *polynucléaires acidophiles*. Sur les préparations au triacide, les granulations acidophiles sont plus grosses. Sur des préparations au bleu de Unna, elles apparaissent comme des vacuoles arrondies, transparentes, régulières, taillées à l'emporte-pièce, tandis que les granulations neutrophiles ne se voient pas. Enfin, les préparations à l'hématéine-éosine permettent le mieux la distinction : le leucocyte polynucléaire neutrophile a un protoplasma lilas rose non granuleux ; le polynucléaire éosinophile a des granulations roses bien distinctes ; en outre, le noyau des éosinophiles est, en général, plus gros, moins divisé et moins foncé que celui du polynucléaire ordinaire. Ce sont donc les préparations à l'hématéine-éosine qui serviront le mieux à faire la numération des éosinophiles.

Il y a pourtant des cas où le polynucléaire éosinophile est difficile à distinguer du polynucléaire neutrophile. Dans certaines anémies, la destruction hématique met en liberté dans le plasma de l'hémoglobine, qui est absorbée par les leucocytes polynucléaires et se retrouve dans leur protoplasma ; Hayem a insisté sur cette *surcharge hémoglobinique* des leucocytes dans les anémies.

L'hémoglobine communique au protoplasma des leucocytes polynucléaires une réaction acidophile, de sorte que le leucocyte pourrait paraître, à un examen sommaire, chargé de granulations acidophiles.

La répartition inégale ou diffuse, la forme irrégulière des grains hémoglobiniques permet déjà, sur des préparations à l'hématéine-éosine, de les distinguer des granulations acidophiles ; toutefois, la distinction n'est pas toujours possible par ce seul examen, parce que les granulations éosinophiles peuvent, dans les anémies, se montrer aussi irrégulières et mal colorées. Le diagnostic sera complété par l'examen des préparations au triacide, où les grains hémoglobiniques ne prennent pas la coloration rouge violet des granulations acidophiles, et des préparations au bleu de Unna, où les grains d'hémoglobine n'apparaîtraient pas en clair comme les granulations acidophiles.

6° Lorsqu'on étudie le sang de certains animaux, comme le lapin et le cobaye, il faut savoir distinguer les leucocytes polynucléaires ordinaires ou *pseudo-éosinophiles*, des leucocytes polynucléaires

éosinophiles. Sur une préparation à l'hématéine-éosine, on voit les leucocytes polynucléaires ordinaires chargés de granulations qui se teintent par l'éosine de la même façon que les granulations acidophiles vraies.

Rien n'est plus facile cependant que la distinction de ces deux espèces de leucocytes, si l'on veut bien se fonder, non point sur la réaction colorante des granulations, qui est essentiellement trompeuse, mais sur le volume des granulations. Les granulations des leucocytes polynucléaires ordinaires sont fines et ponctuées, celles des leucocytes éosinophiles sont grosses et arrondies. La distinction de ces deux granulations du sang du cobaye, sur des préparations à l'hématéine-éosine, est aussi simple que la distinction des granulations neutrophiles et des granulations acidophiles du sang de l'homme sur des préparations au triacide.

§ V. — **Variations physiologiques**.

Selon l'âge. — Nouveau-né. — Le sang du nouveau-né renferme un *nombre* plus considérable de globules blancs que le sang de l'adulte. D'après Hayem, on compte 18 000 globules blancs par millim. cube, pendant les deux premiers jours de la vie extra-utérine ; ce chiffre reste stationnaire pendant la période de diminution de poids de l'enfant, puis ne tarde pas à baisser pour revenir à 6 000 ou même 4 000 vers le troisième jour, au moment où l'enfant atteint son minimum de poids.

Les recherches de Rieder, de J. Courmont et Montagard[1], de Da Costa, donnent des résultats comparables. Schiff[2], qui a étudié le sang de onze enfants, deux fois par jour pendant deux semaines, insiste sur les variations considérables du chiffre des leucocytes (10 000 à 56 000) pendant les premiers jours ; il les attribue à l'excès de la nourriture ou à la diarrhée. Rieder[3], par contre, n'a pas observé de modifications appréciables sous l'influence de la digestion.

Le nombre des leucocytes se relève dans la suite et se maintient

[1] J. Courmont et Montagard. *Journal de physiol. et de path. générales*, 1900.
[2] Schiff. *Zeit. f. Heilkunde*, t. II.
[3] Rieder. *Beitr. z. Kenntniss d. Leucocytose*, Leipzig, 1892.

entre 7 et 9 000, avec de plus fortes oscillations que chez l'adulte ; à l'âge de huit mois, le sang renferme encore, en moyenne, de 14 à 20 000 globules blancs par millim. cube ; cette leucocytose est, d'ailleurs, transitoirè ; à 15 mois elle a baissé de moitié et le nombre des leucocytes est tombé à 8 ou 10 000 par millim. cube.

La *formule leucocytaire*, chez le nouveau-né et pendant les premières années, est très différente de celle de l'adulte ; d'une façon générale, elle se caractérise par une véritable *inversion de la formule*, les mononucléaires étant en plus grand nombre que les polynucléaires. La proportion des diverses variétés de leucocytes varie d'ailleurs avec l'âge de l'enfant.

D'après Max Carstanjen [1], au moment de la naissance et pendant les premières 24 heures, le sang est très riche en leucocytes polynucléaires et pauvre en lymphocytes ; après le premier jour, les polynucléaires diminuent, les lymphocytes augmentent, de sorte qu'à partir du douzième jour, il y a prédominance de lymphocytes. On trouve chez le nouveau-né de nombreuses formes de transition. La proportion des éosinophiles est sensiblement la même que chez les enfants plus âgés et chez les adultes.

Gundobin [2] admet aussi que le nouveau-né présente tout d'abord un pourcentage élevé de polynucléaires 60 à 70 p. 100 ; mais cette polynucléose persisterait plus longtemps que ne l'admet Max Carstanjen et ne disparaîtrait que vers le dixième jour.

Suivant Gundobin, la lymphocytose qui s'élève à 50 ou 60 p. 100 à partir du 10e jour, persiste pendant les deux premières années, puis les mononucléaires diminuent pour atteindre les mêmes proportions que chez l'adulte entre la 8e et la 10e année.

D'après Besredka [3], chez le nouveau-né il y a seulement 20 p. 100 de leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles ; le chiffre s'élève ensuite à 35 ou 40 p. 100, de 3 à 5 mois ; pour atteindre 50 p. 100 à 3 ans.

D'après Jolly, ce chiffre de 20 p. 100 serait trop faible ; on verrait à la naissance 40 p. 100 de polynucléaires.

1 Max Carstanjen. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1900. Bd. LII.
2 Gundobin. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1893, t. XXXV, p. 187.
3 Besredka. *Ann. de l'Institut Pasteur*, mai 1898.

Courmont et Montagard donnent des chiffres qui concordent à peu près avec ceux de Besredka. Ils ajoutent cette notion que la formule leucocytaire de 1 à 12 ans est caractérisée par 50 p. 100 de polynucléaires. La richesse du sang en leucocytes mononucléaires tient surtout à la présence de lymphocytes qui sont 4 à 5 fois plus nombreux que chez l'adulte. Les leucocytes éosinophiles sont augmentés et peuvent atteindre jusqu'à 7 p. 100 entre l'âge de 5 à 10 ans.

Chez les enfants nés avant terme, il y a aussi un nombre considérable de leucocytes comme chez les enfants nés à terme, mais la polynucléose des premiers jours fait plus rapidement place à la mononucléose (Da Costa).

Vieillard. — Les auteurs ne donnent pas de renseignements sur le *nombre* de globules blancs chez le vieillard. Dupérié [1], Cadet [2] ont trouvé les mêmes moyennes que chez l'adulte.

La *formule leucocytaire* oscille dans les mêmes limites que chez l'adulte, suivant la plupart des hématologistes. D'après Jolly, la proportion des leucocytes polynucléaires est un peu supérieure à celle de l'adulte et s'élève à environ 70 p. 100 à l'âge de 70 à 75 ans.

Menstruation. — Les modifications du sang qui accompagnent et suivent la menstruation sont peu appréciables. D'après Hayem, elles sont en rapport avec l'abondance des hémorragies; elles se traduisent surtout par une augmentation de 1 000 à 2 000 globules blancs par millimètre cube.

Pour Sfameni, il y aurait plutôt diminution légère pendant la période menstruelle et augmentation des leucocytes dans les jours qui suivent.

Quant aux modifications de l'équilibre leucocytaire, Max Carstanjen pense qu'elles sont absolument variables d'une femme à une autre et qu'il n'y a pas de loi à établir.

Grossesse. — La leucocytose est fréquente *pendant la grossesse*

1 DUPÉRIÉ. *Globules du sang. Variations physiologiques.* Th. de Paris, 1878, n° 124.
2 CADET. *Etude physiologique des éléments figurés du sang.* Th. de Paris, 1881, n° 32.

(Moleschott[1], Nasse[2], Malassez, Halla[3], Rieder, Limbeck, Cabot, etc). Rieder a compté 13 000 globules blancs en moyenne chez 21 femmes primipares enceintes de six mois ; 10 autres n'avaient pas de leucocytose, mais il s'agissait de multipares. Rouslacroix et Benoît[4] ont compté 12 000 à 20 000 leucocytes durant la grossesse chez les primipares et un chiffre toujours inférieur à 12 000 chez les multipares. Zangemeister et Wagner pensent que le chiffre des leucocytes oscille chez les femmes enceintes dans les mêmes limites qu'à l'état normal (7 500-15 000). Cabot, dans 3 cas, a observé le chiffre exceptionnel de 35 à 37 000 leucocytes. Carton[5] l'a vu osciller entre 8 000 et 15 000, très variable d'un jour à l'autre, quelquefois même faisant défaut.

Cette leucocytose porterait surtout sur les polynucléaires, le chiffre des mononucléaires étant peu modifié (Rieder, Carstanjen). Carton a vu le taux des polynucléaires varier de 70 à 80 p. 100, et souvent s'élever davantage dans les jours qui précèdent le travail; les éosinophiles tendent plutôt à diminuer près du terme de la grossesse. Hibbart et White[6] signalent 85 à 90 p. 100 de polynucléaires et souvent davantage. Par contre, Rieder pense qu'il n'y a pas de modification de l'équilibre et Björkmann[7] estime même qu'il y a une mononucléose.

En résumé, la leucocytose se voit souvent au cours de la grossesse; mais elle n'est pas perceptible avant la fin des trois premiers mois ; elle va en augmentant jusqu'à l'accouchement; elle est plus fréquente et plus intense chez les primipares que chez les multipares[8].

Accouchement. — Au moment du *travail*, d'après Kosima et Eckert, la *leucocytose* est la règle et varie de 10 à 18 000. Suivant Zangemeister et Wagner[9], la leucocytose est progressive, et s'élève

[1] Moleschott. *Wiener med. Woch.*, 1854, p. 114.
[2] Nasse. *Untersuch. z. Physiol. u. Path.*, 1839, II.
[3] Halla. *Prag. Zeit. f. Heilkunde*, 1883, p. 198.
[4] Rouslacroix et Benoit. *Réunion biologique de Marseille*, 17 mars 1903.
[5] Carton. Thèse Paris, 1903.
[6] Hibbard et F. White. La leucocytose du travail et de la puerpéralité. *Journal of experimental medicine*, 1898, vol. III, n° 6.
[7] Björkmann. *American medico. surg. Bull.*, 1894, vol. VII, p. 17.
[8] Mannicini. *Arch. ital. de gynécol.*, 1899.
[9] Zangemeister et Wagner. *Deut. med. Wochen.*, 31 juillet 1902.

à 26 000 ou 29 000 ; le chiffre est surtout élevé quand le bassin est rétréci, ou quand l'accouchement dure longtemps, ou bien s'il est rapide quand il y a de fortes contractions.

Suivant Carton, on observe pendant le travail une hyperleucocytose, souvent très accusée; elle commence avec le début du travail et atteint son maximum au moment de l'expulsion du fœtus. Elle atteint de 17 000 à 28 000 chez les primipares, de 9 000 à 23 000 chez les multipares. Elle est plus élevée encore chez les femmes qui ont un état pathologique quelconque ou de la fièvre.

Au moment de la *délivrance*, il y aurait une augmentation rapide de la leucocytose, puis les globules blancs reviendraient graduelle-

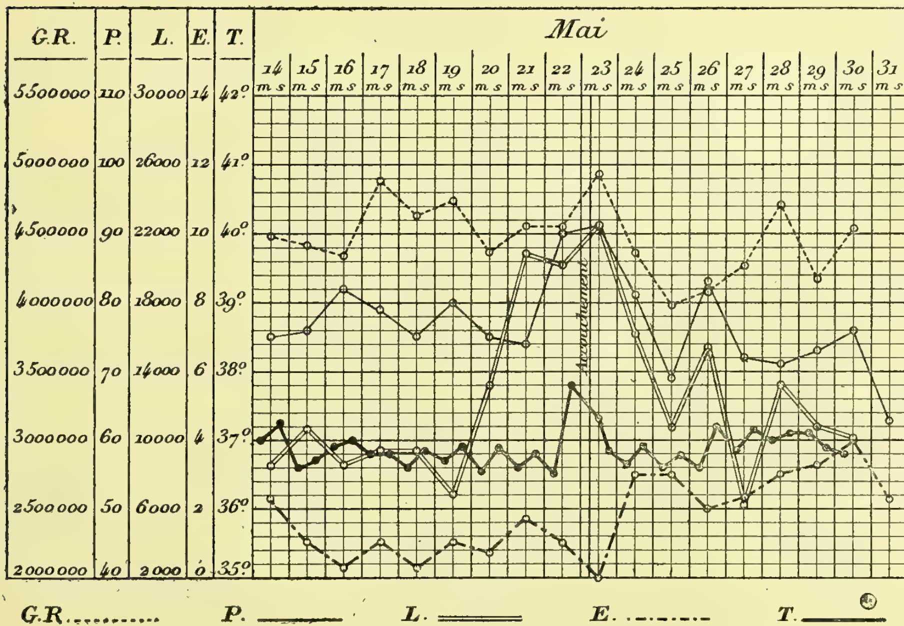


Fig. 74. — Accouchement normal (Carton).

ment à la normale, d'après Malassez. Suivant Zangemeister et Wagner, il y a une chute rapide de la leucocytose après les couches normales; cette chute débute aussitôt après la naissance de l'enfant.

Après l'accouchement, les leucocytes diminuent graduellement et arrivent à la normale en l'espace de 14 jours (Hibbart et White), au bout de 2 à 10 jours, avant même que l'involution utérine soit achevée (Rouslacroix et Benoit).

La leucocytose du travail et de l'accouchement est aussi une *polynucléose,* plus marquée chez les primipares (85-95 p. 100) que chez les multipares (65-75 p. 100), suivant Rouslacroix et Benoit. Cette leucocytose est caractérisée par une polynucléose (86-94 p. 100 chez les primipares, 81-91 p. 100 chez les multipares) et par une disparition presque totale des éosinophiles (Carton).

Suivant Carton, après l'accouchement, la leucocytose baisse rapidement ; déjà commencée après une heure, la chute leucocytaire est terminée en 24 ou 48 heures ; cependant le chiffre des leucocytes reste encore légèrement au-dessus de la normale et oscille entre 8 000 et 15 000 durant les 5 jours qui suivent l'accouchement. En même temps, les polynucléaires reviennent au taux normal ; les éosinophiles augmentent et oscillent entre 2 et 5 p. 100, du 3e au 6e jour ; cette éosinophilie, très légère, est constante suivant Cova[1] ;

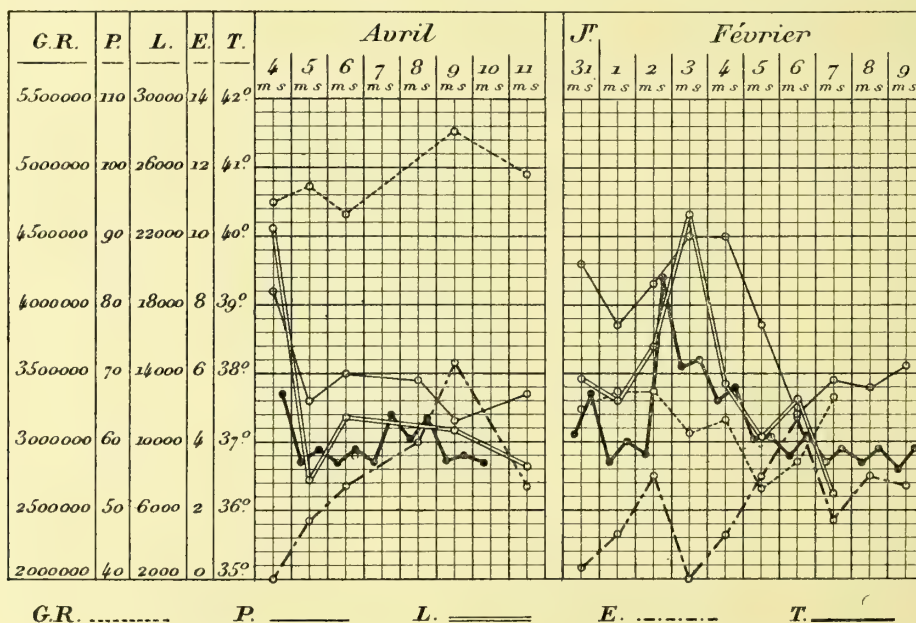


Fig. 75. — Accouchement gémellaire, multipare (Carton).

Fig. 76. — Accouchement prématuré, 7 mois, enfant macéré, rétention de caduque (Carton).

les grands mononucléaires atteignent jusqu'à 10 et 15 p. 100 ; quelques éléments anormaux (mastzellen, grands basophiles) apparaissent.

Dans un *accouchement gémellaire*, la leucocytose se comporte de

[1] Cova. *Congrès de gynécologie et d'obstétrique.* Rome, 1902.

même ; toutefois, l'hyperleucocytose du travail est plus élevée, et la réaction éosinophilique des suites de couches est plus marquée (Carton).

L'accouchement *d'un fœtus macéré* s'accompagne d'une leucocytose analogue, mais plus irrégulière ; la réaction éosinophilique est plus marquée ; souvent, à partir du quatrième jour après l'accouchement, il se fait une hyperleucocytose avec polynucléose, que Carton attribue au travail d'élimination de la caduque.

Suites de couches. — La *lactation* n'a pas d'influence appréciable sur la leucocytose.

Une *lymphangite du sein* produit une hyperleucocytose polynucléaire passagère ou persistante s'il y a suppuration.

Une *infection puerpérale légère* produit une hyperglobulie et une hyperleucocytose de 15 000 à 28 000, avec polynucléose passagère et conservation des éosinophiles.

Une infection d'intensité *moyenne* est caractérisée par une hyperleucocytose de 20 000 à 30 000, par une polynucléose, une disparition des éosinophiles et une augmentation des éléments basophiles.

Une infection *grave* se traduit par une hypoglobulie progressive et souvent considérable (au-dessous de 1 million) ; une hyperleucocytose accentuée, restant au-dessus de 25 000 malgré les interventions thérapeutiques ; une polynucléose permanente et considérable (85 à 95 p. 100) ; la disparition persistante des éosinophiles ; l'absence d'éléments basophiles (Carton).

Leucocytose digestive. — Tous les hématologistes s'entendent, depuis les travaux de Virchow, pour admettre que la digestion s'accompagne d'une *hyperleucocytose ;* les expériences de Pöhl[1] sur le chien, de Limbeck et de Müller[2] chez l'homme, ont établi cette donnée d'une façon solide. Comme cette leucocytose n'est jamais très considérable et pourrait ne pas dépasser les écarts physiologiques qu'on observe dans la teneur en leucocytes de deux individus différents, il est nécessaire pour l'apprécier d'avoir, comme terme de comparaison, établi à l'avance le chiffre des leucocytes présentés avant le repas par le sujet en expérience. Au point de vue pratique,

[1] Pöhl. *Arch. f. experim.*, t. XXII, p. 306.
[2] Muller. *Zeit. f. Heilkunde*, 1890, p. 213.

la notion de cette leucocytose digestive oblige à *ne jamais étudier l'équilibre leucocytaire après le repas.*

L'hyperleucocytose n'est jamais très considérable ; le nombre des leucocytes augmente de 1 000 à 1 200 par millim. cube, suivant Ehrlich et Lazarus ; de 33 p. 100 suivant Rieder ; le chiffre des leucocytes s'élève rarement au-delà de 15 000 par millim. cube.

L'hyperleucocytose commence une heure après le repas, atteint son maximum au bout de trois à quatre heures et décroit ensuite graduellement ; elle est, en général, plus élevée chez les sujets malades que chez les sujets sains. Elle fait quelquefois défaut chez des individus en apparence bien portants.

La *nature de la réaction leucocytaire* provoquée par la digestion est discutée ; suivant Japha [1], Limbeck, Rieder, Loeper, elle est caractérisée par de la *polynucléose.* Chez un sujet examiné par Leredde et Loeper, la polynucléose s'élevait à 72 p. 100 une heure après le repas, à 78 p. 100 deux heures après, et redescendait à 70 p. 100 après la troisième heure.

Max Carstanjen arrive à des résultats différents et voit, au contraire, le chiffre relatif des polynucléaires s'abaisser, tandis que s'élève celui des lymphocytes. C'est trois ou quatre heures après le repas que l'hypopolynucléose atteindrait son maximum ; à partir de ce moment, les polynucléaires augmentent de nouveau. Le chiffre des éosinophiles n'est pas modifié.

Le *mode d'alimentation* paraît avoir une influence sur l'hyperleucocytose digestive, mais les auteurs ne s'entendent pas sur le rôle joué par les diverses catégories d'aliments. La plupart des auteurs (Pöhl, Reinert, Rieder), admettent que les aliments albuminoïdes, absorbés en grande quantité et promptement digérés, ont plus d'influence sur l'hyperleucocytose que les aliments végétaux et gras [2] ; ainsi l'hyperleucocytose digestive manque, en général, chez les animaux végétariens, peut-être à cause de la lenteur de la digestion. Pour Dupérié, au contraire, le régime azoté augmente peu le nombre des globules blancs, tandis qu'une alimentation riche en végétaux, en lait, en matières grasses exagère notablement leur nombre.

[1] Japha. *Soc. de méd. int. de Berlin*, juillet 1900.
[2] Jez. *Wiener klin.Woch.*, 29 avril 1898.

Pour Achard et Loeper, le régime lacté produit constamment une hyperleucocytose avec polynucléose.

L'hyperleucocytose digestive n'est pas la même aux différents *âges ;* elle est plus marquée *chez les enfants* que chez les adultes. Chez les nouveau-nés, elle se manifeste une heure après la première prise de nourriture et le chiffre des leucocytes peut atteindre déjà, à ce moment, d'après Schiff, 17 000 à 27 000 ; elle est encore plus marquée (36 000) 48 heures après le début de l'alimentation. Cette hyperleucocytose digestive explique peut-être en partie le chiffre élevé de leucocytes qu'on trouve habituellement chez le nouveau-né.

L'hyperleucocytose digestive est encore très marquée chez les *jeunes gens* entre la 10e et la 15e année ; à cette période de la vie, l'augmentation du chiffre des leucocytes varie, d'après Rieder, entre 3 000 et 9 000.

Chez l'*adulte* et surtout chez les *vieillards*, l'hyperleucocytose digestive est moins importante.

La *pathogénie* de cette leucocytose digestive nous échappe. Suivant Hofmeister[1], l'absorption des substances digestives albuminoïdes produirait une hypergenèse des leucocytes mononucléaires dans le tissu lymphoïde de l'intestin ; Suivant Rieder, le chyle déverserait ces leucocytes mononucléaires en grande quantité dans la circulation. Mais ces hypothèses n'expliquent en rien l'augmentation du chiffre des leucocytes polynucléaires.

A l'état pathologique, le processus d'hyperleucocytose digestive est modifié : tantôt la leucocytose digestive est plus considérable que chez les sujets sains, tantôt elle fait défaut. Elle manque généralement chez les malades présentant une inertie de l'estomac et de l'intestin (Rieder). Chez les anémiques, Müller, Rieder ont observé que l'hyperleucocytose digestive est, en général, faible ou absente.

Dans les états physiologiques et pathologiques qui s'accompagnent déjà d'hyperleucocytose, la digestion ne provoque pas une augmentation du nombre des leucocytes, mais plutôt une diminution. Dans les maladies à hypoleucocytose, comme la fièvre typhoïde, la leucocytose digestive est, au contraire, très marquée[2].

[1] Hofmeister. *Arch. f. experim. Path.*, t. XXII, p. 306.
[2] Tikhanow. Thèse de Saint-Pétersbourg, 1902.

Action du froid. — Le froid, par l'intermédiaire des modifications vaso-motrices, diminue le nombre des leucocytes dans la circulation (Rey [1]) ; Winternitz [2] a vu que les bains froids déterminaient une hypoleucocytose.

La **chaleur** ne paraît pas avoir d'action sur la leucocytose, à moins qu'elle ne soit assez élevée pour entraîner la mort. Vincent [3] a vu que des cobayes, mis à l'étuve à 41°, ne présentent pas de modifications de l'équilibre leucocytaire. A 42°, ils meurent au bout d'un certain temps, avec une hypoleucocytose progressive ; la diminution porte principalement sur les polynucléaires et les grands mononucléaires.

Une **sudation** d'un quart d'heure dans un bain d'air chaud produit en général une leucocytose polynucléaire modérée (Krebs et Mayer).

Hydrothérapie. — Les bains chauds ordinaires à 40° produisent en général une diminution du nombre des leucocytes (Krebs et Mayer) [4]. Les bains chauds chlorurés sodiques de Biarritz déterminent un abaissement du nombre des leucocytes ; un quart d'heure après le bain, le nombre des leucocytes a diminué de 2 à 3 000 ; quand le chiffre des leucocytes était élevé au début, il revient en deux ou trois jours à la normale (A. Claisse).

Le **massage** général, et surtout le massage abdominal, produit une hyperleucocytose avec polynucléose. Cette hyperleucocytose débute dix minutes après le massage ; elle s'accentue parfois quelque temps après, mais elle est passagère et diminue progressivement (Ekren) [5].

Larrabec [6] a vu que les **exercices violents** produisent une leucocytose polynucléaire.

Révulsion cutanée. — Ségelle [7] aurait vu régulièrement une augmentation du nombre des leucocytes après application d'un *vési-*

1 Rey. Thèse de Paris, 1899.
2 Winternitz. *Arch. f. experim. Path.*, XXXVI, p. 212.
3 Vincent. *Soc. de biologie*, juillet 1902.
4 Krebs u. Mayer. *Zeit. f. diät. u. phys. Therapie*, oct. 1902, t. VI, f. 7, p. 371.
5 Ekren. *Deut. med. Wochen.*, 17 juillet 1902.
6 Larrabec. *Medical Research*, 1er janv. 1902.
7 Ségelle. Thèse de Montpellier, 1902.

catoire chez des malades atteints de pleuro-pneumonie, de tuberculose pulmonaire, etc.

Les recherches très précises de Zollikofer [1] ont montré que la révulsion cutanée ne modifie guère la leucocytose; les excitations locales de la peau par la *teinture d'iode*, les *sinapismes*, sont sans action; le *vésicatoire* produit quelquefois une hyperleucocytose générale, mais celle-ci est toujours très légère; elle s'accompagne d'une hyperleucocytose et d'une éosinophilie dans les vaisseaux de la peau.

Suivant Laqueur et Löwenthal [2], les actions hydrothérapeutiques excitantes (enveloppements froids, bains froids), locales ou générales, produisent, localement ou à distance, des modifications du sang, mais celles-ci sont très restreintes; ce sont les enveloppements froids qui agissent le plus. Les leucocytes sont surtout influencés; leur nombre augmente au point excité, il diminue dans les autres parties du corps.

Injections de sérum. — A. Claisse [3] a vu que les injections intraveineuses ou sous-cutanées de *sérum artificiel* sont suivies d'un abaissement considérable du nombre des leucocytes.

Électrothérapie. — J. Lépine [4] a vu que la *faradisation* du nerf sciatique chez le chien provoque une hyperleucocytose polynucléaire; le nombre des leucocytes atteint son maximum au bout de 9 heures environ : il est de $\frac{1}{2}$ à $\frac{2}{3}$ plus élevé qu'avant l'expérience (28 000 au lieu de 18 000 par exemple).

Le chiffre des polynucléaires atteint 85 à 90 et même 95 p. 100. L'hyperleucocytose disparaît au bout de 3 jours environ.

Stade périphérique. — La stase périphérique entraîne localement une hyperleucocytose avec polynucléose (Rey, Stiénon, Bize [5]).

C'est probablement à l'influence de la stase périphérique qu'il

[1] Zollikofer. *Deut. Archiv f. klin. Med.*, 1901. Bd. LXIX, Heft. 3 et 4.
[2] Laqueur et Löwenthal. Ub. die Beeinfluss. d. Blutzusammensetz. duréh. lok. hydroth. Prozeduren. *Zeit. f. diät. u. phys. Therapie*, 1902, t. VI, p. 211.
[3] A. Claisse. *Soc. biologie*, 18 juillet 1896.
[4] J. Lépine. *Soc. de Biologie*, 6 déc. 1902.
[5] Bize. Thèse Paris, 1899.

faut attribuer l'hyperleucocytose polynucléaire observée au moment de l'agonie (Litten) ; au cours des attaques d'asystolie ; dans tous les cas de cyanose périphérique[1] ; dans le membre paralysé, chez les hémiplégiques (Sicard et Guillain)[2].

Emotions. — Les émotions agissent de façons différentes suivant qu'elles se traduisent par de la vaso-constriction ou de la vaso-dilatation, du ralentissement ou de l'accélération du cours du sang[3].

Leucocytose agonique. — Litten a observé une hyperleucocytose plus ou moins intense quelque temps avant la mort, chez des malades qui, antérieurement, n'avaient présenté aucun excès de leucocytes dans le sang. Cette hyperleucocytose était d'autant plus marquée que l'agonie était plus lente.

Gottlieb, Rieder, etc., ont signalé des faits identiques, de sorte que l'existence de cette leucocytose *ante mortem* est un fait bien établi.

On a observé une forte leucocytose agonique dans l'anémie pernicieuse, la diphtérie, la fièvre typhoïde, la malaria, etc.

Les caractères de la leucocytose *ante mortem* varient avec la maladie qui détermine la mort. Elle représente en général une exagération de la formule de cette maladie. Dans les maladies inflammatoires, les polynucléaires sont principalement augmentés ; on voit, en outre, des globules rouges nucléés et quelques myélocytes passer dans la circulation. A la phase terminale de la leucémie lymphatique, les lymphocytes augmentent parfois dans des proportions considérables.

La pathogénie de la leucocytose *ante mortem* est difficile à comprendre. Cohnheim invoquait la diminution de pression sanguine, produisant un afflux considérable de lymphe et de globules blancs dans le sang ; mais cette hypothèse est en désaccord avec le fait que la leucocytose *ante mortem* est souvent une polynucléose.

Litten l'attribue à une inégale répartition des leucocytes, qui s'ac-

1 Decastello et Griner. *Wiener klin. Woch.*, 13 avril 1899.
2 Sicard et Guillain. *Revue neurologique*, 1899, p. 599.
3 Manniscalco. *Arch. ital. de méd. int.*, 1900.

cumulent dans les vaisseaux périphériques par suite de la stase sanguine.

Limbeck pense que la leucocytose *ante mortem* est en rapport avec les infections agoniques, opinion qui peut rendre compte des polynucléoses, mais non des mononucléoses que l'on observe parfois à cette période.

La cause de cette hyperleucocytose est peut-être complexe, beaucoup de conditions capables de déterminer une réaction leucocytaire intervenant à la période agonique.

§ VI. — Etude des leucocytes dans les diverses espèces animales.

Nous n'étudierons en détail la morphologie des leucocytes que chez les animaux de laboratoire, à cause de l'intérêt que présente cette étude pour les recherches expérimentales.

Cobaye. — Kurloff a établi la formule hémoleucocytaire normale du cobaye : suivant lui, le *nombre* des leucocytes varie de 10 000 à 15 000. Il serait seulement de 6 000 à 7 000 chez le cobaye de six mois, d'après Courmont et Montagard.

Les *variétés cellulaires* sont : 1° des leucocytes polynucléaires à granulations fines qui se teintent par le triacide d'Ehrlich et aussi par l'éosine. Cette propriété tinctoriale a fait donner à ces granulations le nom d'*amphophiles*. On les appelle aussi *pseudo-éosinophiles*, dénomination mauvaise qui tend à introduire une confusion inutile dans la classification : en effet, ces granulations sont absolument assimilables aux fines granulations neutrophiles des leucocytes polynucléaires du sang de l'homme ; elles n'ont rien de commun avec les granulations acidophiles ; celles-ci s'en distinguent par leur grosseur et par leur résistance aux solutions acides qui dissolvent au contraire les granulations dites pseudo-éosinophiles, aussi bien que les neutrophiles.

Ces leucocytes se distinguent des polynucléaires du sang de l'homme par la division beaucoup plus grande de leur noyau qui est formé de lobes multiples. Ces leucocytes sont au nombre de 40 à 50 p. 100 ;

2° Des leucocytes polynucléaires à grosses granulations éosinophiles, au nombre de 1 p. 100 ;

3° Des leucocytes, désignés par Kurloff sous le nom de nigrosinophiles, qui correspondent aux cellules éosinophiles, et ne s'en distinguent que par l'action du mélange éosine-nigrosine, qui donne une coloration rose aux vraies granulations éosinophiles et une coloration noire aux granulations nigrosinophiles ;

4° Des lymphocytes typiques, au nombre de 30 à 35 p. 100 ;

5° Des cellules à vacuoles, non granuleuses, présentant tous les termes de transition entre les gros mononucléaires et les polynucléaires (Kurloff). Il y a dans le protoplasma une vacuole arrondie, qui se colore comme le noyau de la cellule, grossit et finit par être expulsée. Ces cellules, propres au cobaye, sont au nombre de 15 à 20 p. 100.

Lapin. — Le *nombre* des leucocytes du lapin [1] est, à l'état normal, sujet à des variations considérables, allant de 8 800 à 13 000, suivant Tallqvist et Villebrand ; de 8 500 à 10 900, suivant Courmont et Montagard. D'après nos observations, les variations physiologiques sont encore beaucoup plus étendues ; il est impossible de donner une moyenne et, par suite, chaque fois qu'on met un lapin en expérience, il faut commencer par établir sa formule individuelle normale. Pour se placer dans des conditions de vaso-constriction identiques, E. Weil recommande de mettre pendant 10 minutes, avant l'examen, le lapin à l'étuve à 37°.

La *proportion* relative des diverses cellules est aussi assez variable à l'état physiologique : il n'y a pas, chez le lapin, un équilibre leucocytaire comparable à celui de l'homme.

Tallqvist et Villebrand indiquent :

Leucocytes polynucléaires à granulations amphophiles...	45 à 55	p. 100
Leucocytes polynucléaires éosinophiles.....................	0,5 à 3	—
Grands leucocytes mononucléaires et formes de transition....	20 à 25	—
Lymphocytes..	20 à 25	—
Mastzellen..	2 à 5	—

E. Weil donne comme chiffres moyens :

Polynucléaires..	55 (de 50 à 65)	p. 100
Mononucléaires..	48	—
Éosinophiles...	2 à 4	—

[1] Walter, Brinkerhoff et Tyzzer, *Journal of Medical Research.*, mars 1902.

Chat. — Chez le chat, il y a normalement, suivant Batty Schaw[1], 12 000 à 20 000 leucocytes. Les formes leucocytaires étudiées dans le sang de la veine jugulaire, se répartissent de la façon suivante :

Leucocytes polynucléaires	54,8
L. polynucléaires non mûrs (forme en U et forme arrondie)	12,9
Formes de transition	0,7
L. polynucléaires éosinophiles	2,5
Lymphocytes	25
Grands l. mononucléaires	4,1

Les granulations neutrophiles sont plus petites que chez l'homme.

Chien. — Le nombre des leucocytes est de 8 à 15 000 par millim. cube (Tallqvist et Villebrand)[2]; il varie de 6 000 à 10 000, suivant Courmont et Montagard.

On trouve, suivant Tallqvist et Villebrand[2] :

Leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles	70 à 80 p. 100
Leucocytes polynucléaires à granulations acidophiles	4 à 8 —
Grands leucocytes mononucléaires et formes de transition	10 à 15 —
Lymphocytes	5 à 10 —
Mastzellen	0,5 —

Suivant Busch et Van Bergen[3], il y a dans le sang du chien cinq types de leucocytes : un petit leucocyte mononucléé (21 p. 100) ; un grand mononucléaire (6 à 8 p. 100) ; un polynucléaire ordinairement non granuleux, mais contenant parfois des granulations (65 p. 100) ; un éosinophile (3 à 5 p. 100) ; enfin, de très rares mastzellen. Le nombre des polynucléaires varie peu, celui des éosinophiles beaucoup.

Cheval. — Chez le cheval, le nombre des leucocytes est d'environ 12 000 (Courmont et Montagard).

Suivant Hayem, les leucocytes sont plus volumineux que chez l'homme, bien qu'au contraire, les hématies soient un peu plus petites. Les mononucléaires se composent de petits mononucléaires appartenant surtout à la variété opaque, qui est relativement plus abondante que dans le sang humain, et d'un petit nombre de grands

[1] Batty Schaw. *The journal of pathology and bacteriology*, mars 1902.
[2] Tallqvist et Villebrand *Scand. Archiv für Physiol.*, Bd. X, 1899.
[3] Busch et Van Bergen. *Med. Research.*, nov. 1902.

mononucléaires clairs. Les polynucléaires ont un protoplasma très homogène, presque absolument dépourvu de granulations neutrophiles. Les leucocytes à granulations acidophiles sont plus nombreux que chez l'homme : ils sont volumineux, remplis de grosses granulations arrondies, très réfringentes, groupées en grappe, masquant le noyau et donnant à l'élément un aspect muriforme ; elles se teintent faiblement par l'éosine. Les leucocytes à granulations basophiles sont aussi plus fréquents dans le sang du cheval que dans celui de l'homme.

Génisse. — Le nombre des leucocytes varie entre 5 000 et 9 000 (J. Courmont et Montagard).

Batraciens. — Il est très remarquable, dit Hayem, que dans le sang des animaux à hématies nucléées, les globules blancs diffèrent à peine de ceux des mammifères.

Chez la *grenouille*, les éléments de la première variété de l'auteur (lymphocytes), comprennent deux types : l'un à granulations fines, à protoplasma pâle et clair ; l'autre à grosses granulations, rendant le protoplasma sombre. Après coloration par le chlorhydrate de rosaniline, le protoplasma de cette dernière variété apparaît sombre, presque violet.

D'après Hayem, enfin, sur les préparations de sang sec, la masse protoplasmique, qui entoure le noyau, est souvent colorée nettement en jaune orange et il n'est pas douteux qu'elle renferme une proportion sensible d'hémoglobine.

Les autres variétés de globules blancs ne présentent pas de caractères spéciaux.

Oiseaux. — Les globules blancs des *oiseaux* sont, en général, plus riches en hémoglobine que ceux des animaux à sang froid ; ainsi, chez le canard, les éléments de la 1re variété seraient presque aussi colorés que les hématies. Les globules blancs de la 2e variété (polynucléés) sont quelquefois aussi légèrement imprégnés d'hémoglobine. Les leucocytes éosinophiles sont relativement très abondants.

Meinertz [1] a fait une étude très complète de la morphologie comparée des globules blancs, dans un certain nombre d'*espèces animales inférieures*.

§ VII. — **Origine des leucocytes.**

De tous les problèmes suscités par l'hématologie, il n'en est aucun qui ait soulevé plus de controverses que celui de l'origine des leucocytes.

Pour mettre un peu de clarté dans la discussion, après avoir sommairement rappelé le mode de formation des leucocytes chez le fœtus, nous aborderons le mode de formation dans la vie extra-utérine et étudierons successivement les points suivants :

1° Les leucocytes peuvent-ils se former dans le sang circulant, aux dépens des leucocytes adultes, ou bien se forment-ils exclusivement dans les organes hématopoïétiques, dont les vaisseaux les déversent dans le sang?

2° Les diverses variétés de leucocytes dérivent-elles d'une même cellule d'origine (théorie uniciste), ou bien existe-t-il deux séries leucocytaires irréductibles (théorie dualiste) ?

3° Les granulations des leucocytes sont-elles spécifiques ?

4° Les leucocytes peuvent-ils se transformer en cellules conjonctives ou inversement ?

Nous ne reviendrons pas, dans ce chapitre, sur les liens qui unissent les hématies et les leucocytes, ce point ayant déjà fait l'objet d'une étude spéciale au chapitre de l'origine des hématies.

1° **Origine des leucocytes chez le fœtus.** — Nous avons vu que les premiers leucocytes semblaient n'apparaître dans le sang que tardivement, bien après les globules rouges, et qu'ils avaient une origine différente, *extra-vasculaire,* et non intra-vasculaire comme les érythroblastes.

Les premières cellules blanches ou *cellules migratrices primaires* sont, en effet, d'origine mésodermique et se voient dans les tissus connectifs lâches du jeune embryon. Ce sont des cellules de 6 à 8 μ,

[1] Meinertz. *Arch. f. path. Anat.*, CLXVIII, 3.

munies d'un gros noyau, contenant un ou plusieurs nucléoles et une quantité modérée de protoplasma finement granulé, légèrement acidophile (Saxer). Leur époque d'apparition dans le sang serait assez tardive ; elle n'a pas été soigneusement fixée, du moins chez l'embryon humain ; chez la grenouille, d'après Hayem, les leucocytes n'apparaîtraient dans le sang que 3 ou 4 jours après les hématies.

Le rôle de ces premières cellules d'origine dans la formation des leucocytes, n'est pas encore élucidé ; comme nous l'avons vu au chapitre de l'origine des hématies, les uns admettent que les hématies, comme les globules blancs, dérivent de la même cellule d'origine, la cellule migratrice primaire (Saxer) ; les autres admettent que les deux variétés d'éléments figurés du sang ont une origine différente (Denys). D'après Saxer, il semble bien prouvé que toutes les cellules de l'embryon ont une origine commune, la cellule migratrice primaire, et que celle-ci est capable pendant 3 à 4 générations de donner naissance à l'une ou l'autre de ces variétés, mais que plus tard, la spécialisation s'accomplit, de sorte que chez l'adulte, érythrocytes et leucocytes ont une origine absolument distincte.

Lieux d'origine des leucocytes embryonnaires. — Quoiqu'il en soit de cette origine commune ou distincte des hématies et des leucocytes, il semble démontré que les premiers leucocytes apparaissent, réunis en amas, dans les tissus connectifs lâches des régions variées où, plus tard, se développeront les ganglions lymphatiques, mais surtout *dans le foie embryonnaire*. Ces amas se voient dans les interstices des tissus connectifs et entre les cellules du foie ; les cellules y sont fréquemment en état de karyokinèse. Plus tard, la formation passe graduellement du foie aux organes lymphoïdes et myéloïdes, aux ganglions, à la rate, à la moelle osseuse et au thymus, qui se développent peu à peu.

Époque d'apparition des leucocytes polynucléaires. — Dans les derniers mois de la vie intra-utérine on commence à découvrir dans le sang d'autres variétés de leucocytes que les cellules embryonnaires ; cette apparition se fait longtemps avant la naissance, et il est certain que toutes les variétés de leucocytes que l'on rencontre chez l'adulte sont présentes à cette époque.

Pour les leucocytes à granulations neutrophiles, le moment de

l'apparition dans l'embryon humain n'est pas connu. Saxer a trouvé cependant, chez un embryon de mouton de 4,5 cent., dans le tissu connectif et rarement dans la lymphe, des leucocytes polynucléaires identiques en apparence à ceux de l'adulte.

Les leucocytes éosinophiles, par contre, sont de très bonne heure différenciés des leucocytes primaires ; Engel les a trouvés dans le sang du poulet le 5e jour de l'incubation; Scheffer, Gulland les ont vus dans le thymus et les ganglions lymphatiques avant l'apparition de la moelle des os.

2° **Origine des leucocytes dans la vie extra-utérine.** — L'étude des leucocytes du sang circulant montre qu'à l'état physiologique tout au moins, il existe une fixité des formes leucocytaires, un état d'équilibre sur lequel Leredde et Loeper ont insisté à juste titre. Qu'il s'agisse des hématies ou des leucocytes, il semble que les éléments figurés pénètrent dans le sang sous leur forme définitive sans y subir dans la suite de transformation notable. On ne voit, qu'exceptionnellement du moins, des figures de division, et les formes dites de transition sont d'une extrême rareté; c'est ainsi que, bien qu'il soit à peu près unanimement reconnu que les hématies dérivent des hématies nucléées, et les leucocytes polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des myélocytes neutrophiles et éosinophiles, l'on ne constate, dans le sang normal, ni ces formes, ni les états transitionnels par lesquels ces cellules passent pour arriver à leur état adulte.

Le sang apparaît donc bien plutôt comme un produit de sécrétion des organes hématopoïétiques que comme un tissu propre dans lequel s'accomplit la genèse des éléments.

Origine des lymphocytes et petits mononucléaires. — L'origine des cellules non granuleuses du sang est facile à démontrer; les lymphocytes et les petits mononucléaires se forment dans tous les organes de la série lymphoïde, au niveau des centres germinatifs, et sont apportés au sang par la lymphe; l'identité absolue du petit mononucléaire du sang et de celui des organes lymphoïdes n'est contestée par aucun hématologiste.

Origine des polynucléaires granuleux (Neutrophiles, éosinophiles, basophiles. — L'origine des leucocytes polynucléaires granu-

leux a soulevé plus de controverses ; on a admis trois modes de formation :

a) Aux dépens des myélocytes granuleux. — La plupart des hématologistes admettent aujourd'hui avec Ehrlich que les leucocytes polynucléaires du sang reconnaissent pour origine habituelle *les myélocytes granuleux* de la moelle osseuse, dont le noyau uniforme se transforme en noyau polylobé ; ces myélocytes, selon leur variété, donnent naissance : le myélocyte à granulations neutrophiles, au

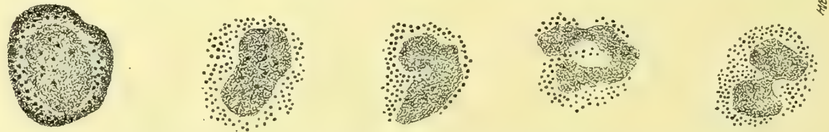


Fig. 77. — 1, Myélocyte neutrophile à noyau arrondi : — 2, Myélocyte neutrophile à noyau cylindrique ; — 3, 4, 5, Polynucléaires neutrophiles (Dominici).

polynucléaire neutrophile ; le myélocyte éosinophile au leucocyte polynucléaire éosinophile ; le myélocyte à granulations basophiles, au polynucléaire basophile.

b) Aux dépens du myélocyte à protoplasma basophile. — Pour Dominici, il est bien exact que le leucocyte polynucléaire neutrophile se developpe le plus souvent aux dépens des myélocytes ; mais le myélocyte à granulation neutrophile n'est pas la seule cellule souche du polynucléaire neutrophile ; celui-ci a encore une autre origine ; *le myélocyte basophile.* D'après Dominici, on voit en effet dans la moelle osseuse, à côté des myélocytes granuleux, une autre variété de leucocyte mononucléé, à noyau clair volumineux, à

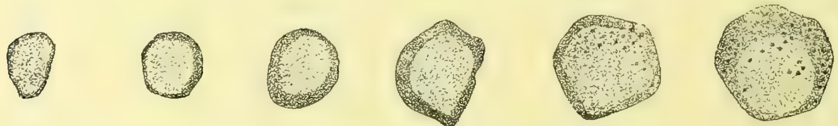


Fig. 78. — 1, 2, 3, 4, Myélocytes basophiles de taille graduellement croissante ; — 5 et 6, Myélocytes basophiles se chargeant de granulations neutrophiles (Dominici).

protoplasma non granuleux, fixant fortement les couleurs basiques. Ce leucocyte peut se multiplier par division directe ou indirecte, et reproduire d'autres myélocytes de même genre, ou bien se transformer en myélocyte granuleux par apparition de granulations dans son protoplasma.

Les myélocytes à granulations éosinophiles et basophiles (mastzellen)

peuvent dériver aussi, d'après Dominici, du myélocyte à protoplasma basophile, mais le plus souvent ils se multiplient essentiellement en tant qu'éléments granuleux.

c) *Aux dépens des cellules de la série lymphatique.* — Le leucocyte polynucléaire pourrait cependant reconnaître une autre origine. Pour Ouskoff, Löwit, Klein, Stiénon, Gulland, Kanthak, le leucocyte polynucléaire dérive directement des cellules de la série lymphatique, du lymphocyte, par l'intermédiaire du gros leucocyte mononucléaire. Le noyau de celui-ci se plisse, devient d'abord réniforme ou en fer à cheval, puis se charge de chromatine et prend l'aspect polylobé du leucocyte polynucléaire. Cette transformation s'accomplit dans les organes hématopoïétiques pour certains auteurs; dans le sang, pour les autres.

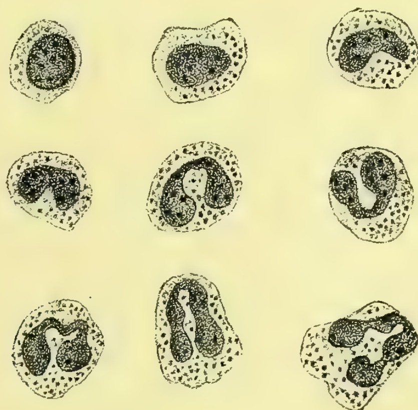


Fig. 79. — Développement du polynucléaire aux dépens du lymphocyte (Dominici).

Tout en considérant ce mode de développement du leucocyte polynucléaire comme exceptionnel, Dominici, comme Everard[1], Demoor et Massart a vu, au cours de certaines leucocytoses expérimentales chez le lapin, le lymphocyte se transformer directement dans le sang en leucocyte polynucléaire.

Tantôt, dit Dominici, le noyau de certains leucocytes mononucléaires bourgeonne, tantôt il se fissure, tantôt il s'incurve, puis s'étrangle et devient identique à celui des polynucléaires ; il n'a pas à rénover sa structure pour lui être identifié, car sa chromatine et ses grains de chromatine ont d'emblée la même densité, les mêmes

[1] EVERARD, DEMOOR et MASSART. *Ann. Inst. Pasteur*, 1893.

affinités tinctoriales que ceux du polynucléaire adulte. D'autre part, au moment où se produit la transformation du noyau arrondi en noyau lobulé, les granulations se montrent.

Relation des leucocytes de la série lymphoïde avec les leucocytes de la série myéloïde. — En résumé, nous voyons que les hématologistes se partagent en deux camps, lorsqu'il s'agit d'interpréter les rapports des divers leucocytes entre eux, et admettent soit une théorie uniciste, soit une théorie dualiste.

Pour Ouskoff, Löwit, Gulland, Flemming, Benda, E. Maurel, etc., qui sont partisans de la *théorie uniciste,* le lymphocyte représente la cellule primordiale aux dépens de laquelle va se former le mononucléaire, puis le polynucléaire.

Le gros mononucléaire qu'on observe dans le sang, est le terme de passage entre le lymphocyte et le leucocyte polynucléaire ; par sa forme et son noyau il dérive nettement du lymphocyte ; mais, ce noyau lui-même est susceptible de se modifier, il prend l'aspect réniforme, en haricot, en fer à cheval, et se transforme finalement pour donner le noyau irrégulier, riche en chromatine des leucocytes polynucléaires.

Pour Ehrlich, Denys, Levaditi, etc., qui sont partisans de la *théorie pluraliste*, il n'y aurait là qu'une apparence.

Le gros mononucléaire, que les partisans de la théorie uniciste considèrent comme le terme de passage entre la série lymphatique et la série médullaire, *appartient en réalité à la série médullaire* et doit être distingué soigneusement du petit mononucléaire, qui est la forme adulte du lymphocyte. Le leucocyte mononucléaire diffère en effet du lymphocyte, d'après Ehrlich, et par les caractères de son noyau et par ceux de son protoplasma ; l'on ne trouve, ni à l'état normal, ni dans les maladies qui provoquent de la leucocytose, de forme de transition entre cette variété cellulaire et le lymphocyte.

Bien plus, d'après Levaditi, au cours des leucocytoses, les lymphocytes et les gros mononucléaires varient d'une manière absolument indépendante.

Denys se rattache aussi à la théorie pluraliste d'Ehrlich ; il montre que dans la lymphe, les leucocytes mononucléaires ne contiennent

pas de granulations et n'offrent pas de formes de transition avec le leucocyte polynucléaire.

En résumé, on voit que pour tous les hématologistes, les leucocytes polynucléés sont susceptibles de dériver d'une variété de grand leucocyte mononucléé non granuleux ; le point en litige est de savoir si ce grand leucocyte mononucléé est une cellule lymphatique, comme l'admettent Ouskoff, Askanazy, Pappenheim, Benda, ce qui nous conduit à la théorie uniciste, ou bien s'il est une cellule médullaire comme l'admettent Ehrlich, Denys, Engel, Levaditi, ce qui conduit à la théorie pluraliste.

L'étude des organes hématopoïétiques, à l'état physiologique, montre que le lymphocyte ne s'y transforme jamais en leucocyte polynucléaire. Pas plus dans les voies lymphatiques efférentes du ganglion (F. Bezançon et M. Labbé) que dans la lymphe du canal thoracique, au moment où elle se jette dans le système veineux (Denys), on ne voit de forme de transition entre le lymphocyte et le polynucléaire ; l'examen du sang, d'autre part, montre que cette transformation dans le sang normal, si tant est qu'elle existe, est pour le moins exceptionnelle.

Il semble donc bien que le leucocyte polynucléaire ne dérive pas directement des cellules lymphoïdes à l'état physiologique, mais bien des cellules de la moelle osseuse, des myélocytes granuleux ou du myélocyte à protoplasma basophile de Dominici qui est lui aussi une cellule médullaire.

Reste à interpréter l'origine même de ces myélocytes granuleux.

Dominici s'est attaché, comme nous l'avons déjà vu, à démontrer la filiation qui existe entre le myélocyte granuleux et une cellule médullaire non granuleuse, à laquelle il a donné le nom de myélocyte basophile ou orthobasophile, cellule qu'on doit identifier, semble-t-il, au gros leucocytose mononucléaire non granuleux, déjà signalé dans la moelle osseuse par Pappenheim, Benda, et que ces auteurs considèrent comme un lymphocyte.

D'après lui, tous les éléments figurés du tissu myéloïde semblent procéder d'une souche unique, du mononucléaire à protoplasma homogène (cellule migratrice primitive de Saxer [1], myélocyte basophile ou orthobasophile de Dominici).

[1] Saxer. *Anat. Anzeiger* Nr. XI, 1896. *Vorl. Mittheilung.*

L'origine de ce myélocyte à protoplasma basophile serait une cellule de même sorte à mince bordure protoplasmique basophile, à gros noyau fortement teinté; autrement dit une cellule qui ressemble beaucoup au lymphocyte ou à la cellule dite embryonnaire.

Ce mononucléaire, par accroissement de taille et bourgeonnement du noyau, se transformerait en mégacaryocyte ; par formation intra-protoplasmique diffuse d'hémoglobine, il deviendrait hématie nucléée ; par élaboration endogène de granulations, il se changerait soit en myélocyte neutrophile soit en myélocyte éosinophile, soit en mastzelle.

On reviendrait ainsi à la théorie uniciste, mais à une théorie uniciste modifiée. La cellule embryonnaire, le lymphocyte du système lymphoïde, la cellule germinative, serait à l'origine des autres formes cellulaires.

Dans le ganglion et la rate, le lymphocyte formerait le petit mononucléaire et le grand mononucléaire ou macrophage, forme terminale; dans la moelle osseuse, la cellule germinative pourrait donner naissance soit aux éléments de la série hémoglobique tels que le normoblaste, soit à ceux de la série myélogène, tels que le mononucléaire non granuleux à protoplasma basophile, qui se transformerait lui-même en myélocyte, puis en leucocyte polynucléaire.

Ainsi comprise, cette théorie comporte cependant, d'après Dominici, une restriction. S'il est bien certain que toutes les cellules, lymphatiques ou médullaires, semblent dériver de cellules, conformées suivant un type à peu près homéomorphe, auquel on donne le nom de lymphocyte ou de cellule embryonnaire, rien ne prouve que ces cellules embryonnaires, ayant à peu près le même aspect, soient cependant, à ce moment, des cellules *indifférentes,* capables de donner naissance aussi bien au mégacaryocyte qu'à l'hématie nucléée.

Il existe déjà, d'ailleurs, même dans les cellules embryonnaires, des différences d'aspect qui permettent de préjuger de leur évolution subséquente ; les mégacaryocytes, à l'état embryonnaire sont plus volumineux que les autres cellules et leur chromatine est arborescente ; les hématies nucléées ont déjà cette coloration intense et cette condensation de la chromatine nucléaire, qui les caractérisera dans la suite ; le lymphocyte ordinaire, souche de mononucléaire ordinaire et de macrophage, a un noyau assez fortement teinté, ponctué

de grains de chromatine nets, centraux et périphériques, entouré d'une mince bordure protoplasmique légèrement basophile ou claire ; la petite plasmazelle a un noyau opaque à grains de chromatine extrêmement foncé, la bordure protoplasmique est fortement basophile. Enfin, le petit mononucléaire basophile, souche des myélocytes, a un petit noyau clair, à chromatine invisible, serti d'une mince couche protoplasmique basophile. Il est certain, cependant, qu'alors rien ne distingue la cellule embryonnaire souche des myélocytes, qu'il s'agisse du myélocyte orthobasophile, ou du myélocyte à granulations neutrophiles, éosinophiles et basophiles (Dominici).

Relation des divers leucocytes polynucléaires granuleux entre eux. — 1° *Leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles et leucocytes polynucléaires à granulations éosinophiles.* — Gulland admet qu'il existe des stades de transition entre les granulations neutrophiles et les granulations éosinophiles, du moins dans les cellules de l'embryon, mais ses assertions n'ont pu être vérifiées, et sont nettement contredites par les résultats de la majorité des observateurs qui n'ont pu trouver aucune forme de transition chez l'adulte.

Ehrlich a beaucoup insisté sur la spécificité des granulations et l'absence de forme de transition entre les diverses cellules granuleuses; dans un même leucocyte, jamais on ne trouve d'après lui, deux espèces de granulations, les unes neutrophiles, les autres éosinophiles.

Il existe en effet de nombreuses preuves physiologiques, morphologiques et microchimiques qui démontrent que les leucocytes éosinophiles ne sont pas dérivés des leucocytes à granulations neutrophiles.

D'après Ewing, les cellules éosinophiles sont avant tout des cellules du tissu conjonctif, trouvant leur habitat naturel dans les tissus et non dans le sang, tandis que les leucocytes neutrophiles sont principalement des cellules hématiques, se montrant presque exclusivement dans le sang. Ces deux sortes de leucocytes granuleux diffèrent encore par leurs fonctions, la phagocytose est presque exclusivement dévolue aux neutrophiles et est plus rare pour les éosinophiles.

Les preuves morphologiques sont nombreuses : les noyaux des deux espèces de cellules, comme Leredde et Bezançon, Jolly l'ont

démontré, ont des caractères distinctifs; les granulations sont de taille différente[1] et ont des réactions histochimiques distinctes.

Les granulations éosinophiles donnent la réaction de Lilienfeld et de Monti pour le phosphore (Herrington), contiennent du fer (Barker), et donnent les réactions de la vanilline et de l'aldéhyde de Weiss, tandis qu'aucun de ces caractères n'a été démontré dans les granulations neutrophiles.

Si l'on a pu discuter sur la spécificité de ces diverses granulations, cela tient : 1° à l'existence des granulations dites amphophiles ; 2° à l'existence de granulations hétérochromatiques dans certains cas pathologiques.

a) *Granulations amphophiles.* — Jolly pense que les granulations neutrophiles des polynucléaires de l'homme sont dans certaines conditions faiblement acidophiles : si, en effet, après fixation par l'acide chromique on colore fortement par la thionine et qu'on ne traite pas par l'alcool on voit les colorations neutrophiles colorées en vert bleu.

Marino[2] a admis qu'on peut colorer les granulations neutrophiles du sang de l'homme et du singe par les couleurs acides (fuchsine ou éosine), et que les granulations neutrophiles n'existent pas, toutes les granulations étant acidophiles ou basophiles. Les granulations neutrophiles sont d'ailleurs colorables par les solutions basiques de bleu de méthylène ; elles sont donc, en réalité, amphophiles. Il en serait de même des granulations éosinophiles, qui pourraient être acidophiles ou basophiles. Les deux variétés de granulations ne se distingueraient plus que par la dimension des granulations.

Ces observations sont intéressantes, mais elles ne permettent pas cependant d'identifier les granulations acidophiles et neutrophiles. Si, en effet, par des procédés spéciaux et dans des cas particuliers on peut arriver à colorer les granulations neutrophiles par les réactifs

[1] La dimension des granulations ne suffit pas toujours d'ailleurs pour distinguer une granulation éosinophile d'une neutrophile ; dans un cas de leucémie myélogène, F. Bezançon et E. Weil ont observé des leucocytes granuleux, qui, sur les préparations colorées par le triacide, semblaient à cause de leurs dimensions et de leur aspect, devoir être étiquetées éosinophiles et qui, cependant rentraient dans la catégorie des neutrophiles, puisque sur les lames colorées par l'hématéine-éosine elles ne prenaient point la couleur. Ces mêmes auteurs ont vu d'ailleurs, dans la même cellule, à la fois de fines granulations semblables à celles des neutrophiles et de grosses granulations qui ne fixaient pas l'éosine.

[2] Marino. Sur la non-existence des neutrophiles d'Ehrlich dans le sang de l'homme et du singe. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mai 1903.

basiques ou par les réactifs acides seuls, il ne faut pourtant pas oublier que dans les conditions ordinaires les granulations neutrophiles des polynucléaires du sang de l'homme traité par le bleu de méthylène ou le bleu de Unna ne se colorent pas ; elles ne se colorent pas plus par les solutions d'éosine ; tandis qu'un mélange en proportions définies de bleu de méthylène et d'éosine les colore. Il y a là un fait absolument différent de ce qu'on observe chez le cobaye, où les granulations neutrophiles bien distinctes des acidophiles par leurs dimensions, se colorent par l'éosine seule aussi bien que par un mélange de bleu de méthylène et d'éosine : celles-là sont nettement amphophiles en même temps que neutrophiles.

b) Granulations hétérochromatiques. — Ehrlich a signalé dans la moelle osseuse du lapin et aussi dans le sang d'un leucémique, l'existence de certains myélocytes éosinophiles, dont les granulations se colorent différemment dans un mélange glycériné d'éosine et d'induline; certaines prenant l'induline, d'autres l'éosine ; mais ce sont, en réalité, mêmes granulations, leur différence de colorabilité tenant, non à une constitution chimique différente, mais à une simple inégalité dans leur richesse en eau ; en effet, si l'on soumet les préparations à des températures croissantes, on constate que parallèlement à la perte d'eau que subissent ces granulations, leur affinité à l'égard de l'induline diminue, de sorte qu'à un certain degré de chaleur elles sont toutes éosinophiles.

D'après Ehrlich, la différence dans les réactions chromatiques des éosinophiles serait due à l'âge des cellules : les granulations éosinophiles à l'état de jeunesse auraient une prédilection pour les matières colorantes basiques. La présence simultanée dans un même leucocyte de granulations de différents âges explique que sur des préparations colorées par l'éosine-bleu de méthylène, certaines granulations sont colorées en bleu, tandis que les autres sont teintées en rose.

Pour Bettmann[1], ces granulations hétérochromatiques doivent être considérées comme un produit de dégénérescence.

Pour Arnold[2], le changement de coloration tient, soit au

[1] Bettmann. *Münch. med. Woch.*, 1898, n° 39 ; *Volkmann's Sammlung klin. Vorträge*, n° 266.
[2] Arnold. *Virchow's Archiv*, Bd. CXL, H. 3.

développement progressif des granulations, soit à une métamorphose régressive, soit à une variation des processus nutritifs intra-cellulaires.

Pour Levaditi[1], conformément à l'opinion d'Ehrlich, la présence de granulations hétérochromatiques est en rapport avec un processus évolutif, comparable à celui qu'on observe dans la moelle des os à l'état physiologique. Les granulations basophiles sont destinées à se transformer à un moment donné, en granulations éosinophiles.

Rappelons encore que, dans certains cas de leucémie myélogène, Levaditi a vu des mastzellen qui renfermaient, à côté des granulations basophiles, des granulations oxyphiles, d'un violet rougeâtre, plus rouges que celle des neutrophiles, moins que celle des éosinophiles.

Engel a décrit des altérations analogues dans un cas d'anémie ; pour Levaditi, comme le montrent les recherches histo-chimiques, il ne s'agit pas là de cellules contenant plusieurs espèces de granulations, mais bien de cas où le protoplasma contient des granulations altérées, métachromatiques, n'ayant rien de commun avec les éosinophiles, les neutrophiles ni les basophiles.

En résumé, si dans un leucocyte bien différencié comme l'osinophile, il est possible de déceler des granulations plus ou moins basophiles, destinées à se transformer à un moment donné en granulations éosinophiles typiques (Ehrlich), si dans certains cas pathologiques (Levaditi et Engel), on peut observer des leucocytes dont les granulations sont métachromatiques, il n'en reste pas moins, que jamais on ne trouve mélangées dans une même cellule les diverses granulations éosinophiles, neutrophiles ou basophiles et que les divers leucocytes granuleux sont bien des formes terminales, incapables de se transformer les unes dans les autres.

Relations entre les diverses cellules du tissu conjonctif et les leucocytes du sang. — Il existe d'étroites relations entre les diverses cellules du tissu conjonctif et certaines variétés de leucocytes. Un certain nombre de leucocytes se métamorphosent dans le tissu conjonctif en cellules connectives, ainsi que Metch-

[1] Levaditi. *Journal de phys. et de path. gén.*, 15 mai 1903.

nikoff [1] a pu expérimentalement le démontrer sur les larves de triton et de l'axolotl.

Dans une série de mémoires, Cornil a montré les transformations des cellules endothéliales et des cellules fixes en cellules mobiles, ayant tous les caractères des leucocytes mononucléaires.

Dans les inflammations, ces cellules se tuméfient, leur protoplasma s'accroit et devient globuleux, les noyaux augmentent de volume ; ces phénomènes sont, comme nous l'avons montré, très actifs dans les voies lymphatiques du ganglion, dans les infections humaines et expérimentales. Dans les pleurésies non tuberculeuses, Widal, Ravaut et Dopter [2] ont pu surprendre cette transformation de la cellule endothéliale de la plèvre en leucocyte mononucléaire.

Lorsqu'on étudie l'épiploon de jeunes animaux, on constate, d'après Lacapère [3], qu'il est semé de très nombreuses cellules ayant tous les caractères des cellules embryonnaires : chez les animaux plus âgés, celles-ci sont moins nombreuses, les unes s'étant transformées en cellules endothéliales de revêtement, ou en cellules fixes, ou en cellules adipeuses ; les autres en grands leucocytes mononucléaires, faisant fonction de macrophages ; on voit en effet tous les intermédiaires entre les cellules embryonnaires et ces diverses formes cellulaires.

La relation qui existe entre les cellules du tissu conjonctif et les leucocytes trouve encore sa preuve dans l'*identité de formation du tissu conjonctif et du tissu lymphoïde*. D'après Retterer, le tissu conjonctif serait tout d'abord constitué par un immense plasmodium semé de noyaux. Primitivement anhiste, il se montre bientôt strié par un réticulum protoplasmique dont les travées sont d'abord très serrées, surtout condensées autour des noyaux ; ces travées se transforment en fibrilles élastiques ; entre ces travées, dans les portions intermédiaires aux noyaux, s'accumule une substance nommée hyaloplasma qui élabore les fibres conjonctives.

Les vaisseaux lymphatiques ou sanguins apparaissent dans ce tissu par liquéfaction du hyaloplasma ; dans les régions où se formera

[1] Metchnikoff. *Leçons sur l'inflammation*, 1891, Masson, édit.
[2] Widal, Ravaut, et Dopter. *Soc. de Biol.*, 18 juillet 1902.
[3] Lacapère. *Le macrophage*. Thèse Paris, 1902.

plus tard un amas de tissu lymphoïde, c'est-à-dire là où va s'ébaucher le ganglion, il se constitue un lacis de canaux qui sont les premiers vaisseaux lymphatiques ; une partie des cellules du plasmodium primitif restent anastomosées, constituant le tissu de soutènement du follicule.

En même temps dans ce tissu apparaissent les éléments mobiles du ganglion, les futurs leucocytes mononucléaires, qui se forment aux dépens des cellules du plasmodium qui se limitent, s'isolent, subissent une véritable desquamation.

Ainsi la cellule fixe et le leucocyte mononucléaire ont une origine commune : le plasmodium conjonctif primitif ; elles possèdent un cycle évolutif semblable, passant successivement par le stade de cellule embryonnaire indifférenciée ou lymphocyte, par le stade de cellule adulte différenciée (cellule conjonctive avec ses différents types, cellule mononucléée de la lymphe et du sang) ; elles aboutissent enfin toutes deux, sous l'influence de l'irritation, à la même forme cellulaire, au macrophage (Lacapère).

Ces deux cellules, qui ne sont que des modalités d'un élément commun, peuvent se transformer, la cellule fixe en cellule mobile, comme l'ont montré les travaux de Ranvier, de Cornil ; la cellule mobile en cellule fixe, comme le fait s'observe à la suite des infections, lorsqu'au moment de la guérison les phénomènes inflammatoires disparaissent.

Relation des cellules du tissu conjonctif a type de plasmazellen et de mastzellen avec les leucocytes du sang. — Les histologistes discutent encore sur l'origine des plasmazellen.

Suivant Unna, il faut admettre que cette variété de cellule naît des cellules fixes ; dans le mycosis fongoïde, on voit des formes cellulaires intermédiaires aux cellules fixes et aux plasmazellen très caractéristiques.

Marchalko a émis l'hypothèse qu'elles peuvent dériver des lymphocytes du sang.

L'un de nous avec Leredde [1], a montré les rapports qui existent entre la plasmazelle et le lymphocyte ; les caractères du noyau

[1] Bezançon et Leredde. Les principales formes cellulaires du tissu conjonctif et du sang. *Presse médicale*, 23 nov. 1898.

rapprochent en effet ces deux cellules ; leur volume est le même, tous deux sont arrondis, souvent excentriques ; rappelons enfin que le protoplasma de la plasmazelle comme celui des lymphocytes a des affinités basophiles.

Les rapports du lymphocyte et de la plasmazellen sont aussi admis enfin par Pappenheim [1], Dominici, qui font de la plasmazelle un dérivé du lymphocyte et un des éléments de la série lymphoïde.

Si l'on peut facilement admettre une filiation étroite entre ces divers éléments et les rattacher tous à une origine commune la cellule embryonnaire, lympho-conjonctive, il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit de définir la filiation des mastzellen du tissu conjonctif avec les autres variétés cellulaires.

Le siège de ces mastzellen, l'aspect de leur noyau les rapprochent des cellules fixes du tissu conjonctif dont elles semblent dériver (Bezançon et Leredde).

D'autre part, en dépit des apparences, leur rapport avec les myélocytes granuleux et les polynucléaires granuleux basophiles est encore très obscur, car il y a de grandes différences morphologiques entre le noyau et les granulations de ces deux variétés cellulaires.

Dominici admet la transformation des mastzellen à noyau unique de la moelle en mastzellen à noyau polymorphe du sang ; mais il ne considère pas cet élément comme spécifique du tissu myéloïde, faisant remarquer : 1° que la mastzelle à noyau arrondi du tissu conjonctif est identique à celle de la moelle, et 2° combien est marqué la diffusion de ces cellules dans l'organisme, là où le tissu myéloïde est absent et peu susceptible de réviviscence.

§ VIII. — Dégénérescence des leucocytes.

Formes régressives du sang normal. — L'étude des leucocytes du sang circulant dénote une fixité très grande du type cellulaire ; à l'état physiologique, les formes de multiplication ou de transition sont exceptionnelles. Il semble que les leucocytes ne pénètrent dans le sang qu'après avoir achevé leur évolution, et que l'on n'observe

[1] Pappenheim. *Virchow's Archiv*, 1901. Bd. CLXV, S. 365.

guère que des formes adultes, des formes mûres ; les formes jeunes restant dans les organes hématopoïétiques. La même observation peut être faite pour les formes vieilles ; elles ne s'observent guère dans le sang circulant ; et les leucocytes usés, comme les vieilles hématies, s'accumulent dans les organes hématopoïétiques ; là ils subissent des désintégrations variées qui précèdent leur dissolution définitive ; ainsi sont mis en liberté une partie des matériaux qui les constituent, matériaux qui vont servir à la genèse des jeunes éléments cellulaires.

Le sang nous apparaît ainsi comme un tissu hautement différencié, adapté au fonctionnement le plus intensif et le plus parfait, dépourvu par conséquent de tous les éléments jeunes, inaptes encore aux fonctions, et des formes usées devenues impropres à les remplir, qui ne serviraient qu'à augmenter la masse, sans augmenter le rendement fonctionnel.

Pour certains auteurs, Mezincescu[1] en particulier, on peut cependant observer dans le sang, à l'état normal, des formes régressives qui représenteraient une phase normale dans l'évolution physiologique des leucocytes. Ces types régressifs sont très rares à l'état normal, 1 à 2 sur 100 leucocytes tout au plus.

Pour Jolly[2], ces formes régressives n'existent pas dans le sang circulant, car on ne les observe pas sur du sang fixé avant qu'il ne soit desséché ; ce sont des artifices de préparation, qui se produisent au moment de l'étalement et de la dessication du sang.

Ces altérations sont en réalité dues à une modification préalable des leucocytes dans la circulation, qui diminue la résistance de la cellule et change ses réactions colorantes. En effet, quand on se sert d'une technique toujours identique à elle-même, on observe que ces altérations, rares dans le sang normal, sont beaucoup plus fréquentes dans les leucocytoses pathologiques et surtout dans les anémies et les leucémies. Elles possèdent donc une valeur dont il faut tenir compte dans les examens hématologiques.

Leredde a montré la fréquence de ces formes régressives dans les

[1] Mezincescu. *Soc. de biol.*, 25 oct. 1902.
[2] Jolly. *Soc. de biol.*, 8 nov. 1902.

hématodermites; Gilbert et Weil, dans la chlorose ; elles se voient surtout dans les leucocytoses pathologiques, dans les leucémies, en particulier dans la leucémie myélogène.

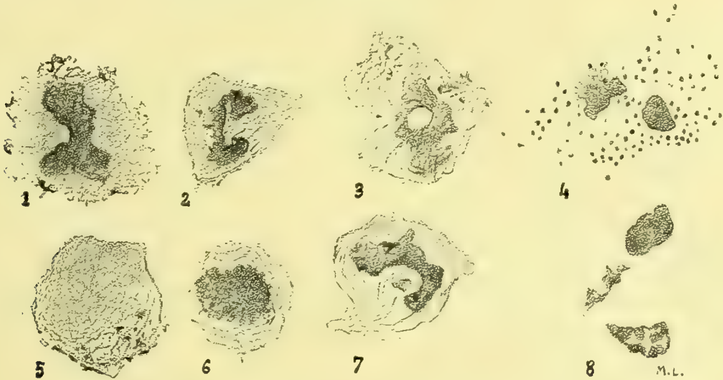


Fig. 80. — Leucocytes du sang en dégénérescence.

1. Leucocyte à protoplasma dégénéré ; — 2 et 7. Leucocyte polynucléaire à noyau et protoplasma altérés ; — 3. Leucocyte à noyau vacuolaire et protoplasma réduit à une sorte de réseau ; — 4. Leucocyte polynucléaire à granulations éosinophiles éparpillées ; — 5. Reste de leucocyte où le noyau n'est même plus reconnaissable ; — 6. Leucocyte mononucléaire ; — 8. Leucocyte polynucléaire réduit à son noyau.

Les altérations des leucocytes ne peuvent être bien étudiées que dans les organes hématopoïétiques, ou bien dans les sérosités normales ou pathologiques. Nous allons en passer les principaux modes en revue ; elles peuvent porter sur le protoplasma et les granulations qu'il renferme, ou sur le noyau.

Dégénérescence protoplasmique. — Les altérations régressives, qui ont été considérées par Mezincescu comme la caractéristique des leucocytes usés, se présentent sous des aspects très variés ; le contour des leucocytes est mal délimité, dans certains cas même, il y a une véritable dissolution de la cellule qui n'apparaît plus que comme une ombre (Klein).

Le protoplasma des leucocytes mononucléaires, grands et petits, peut prendre un aspect réticulé, parfois granuleux (voir fig. 80, nos 3 et 5).

Diminution du nombre des granulations neutrophiles. — Cette diminution, d'après Ewing, est très communément observée dans les leucocytes polynucléaires neutrophiles au cours des leucocytoses ;

elle peut aller jusqu'à la disparition presque complète des granulations ; l'absence totale ne se voit guère que dans la leucémie. Les leucocytes éosinophiles peuvent subir des altérations analogues.

Les affinités tinctoriales des granulations peuvent être modifiées. Ewing dit que dans la diphtérie, les granulations neutrophiles ont une tendance à prendre les colorants acides ; nous avons vu que dans certains cas de myélémie, on assiste à un état hétérochromatique des granulations qui en rend la classification difficile.

Eclatement du leucocyte. — Dans le sang normal, et plus encore dans le sang pathologique, surtout dans les leucémies, on voit des leucocytes polynucléaires dont le protoplasma a éclaté, et dont le noyau se trouve entouré de granulations disséminées (fig. 80 n° 4). Cet aspect se rencontre plus fréquemment sur les leucocytes polynucléaires éosinophiles que sur les neutrophiles, mais, contrairement à l'opinion de Audibert[1], il n'a rien de spécial au polynucléaire éosinophile.

Il faut voir dans cet éclatement du leucocyte un processus de destruction qui témoigne de la fragilité de la cellule ; en effet, le noyau montre en même temps des signes de dégénérescence. Pour certains auteurs cependant (Audibert), l'éparpillement des granulations dans le plasma sanguin pourrait se voir sans qu'il y ait destruction de la cellule et devrait être considéré comme un indice d'activité protoplasmique.

Surcharge en hémoglobine. — Les leucocytes polynucléaires peuvent, dans les anémies intenses, s'infiltrer d'hémoglobine. Dans le sang humide, leur couleur apparaît légèrement jaunâtre. Sur des préparations de sang sec, ils sont colorés en jaune orangé, surtout au niveau des bords. Sur des préparations colorées, leur protoplasma prend fortement les couleurs acides et possède un aspect granuleux qui rend souvent leur distinction difficile avec les leucocytes éosinophiles. Nous avons déjà insisté sur les difficultés que cette lésion peut entraîner dans le diagnostic des espèces leucocytaires.

[1] Audibert. Thèse Montpellier, 1903.

Cette altération a été signalée par Hayem dans la chlorose et dans les anémies. Nous avons montré les difficultés qu'elle peut entraîner pour le diagnostic des espèces leucocytaires.

Pour Jolly, ce serait une altération artificielle ; il y aurait dissémination, à la surface des globules blancs, de l'hémoglobine des globules rouges, mise en liberté par suite d'une fixation imparfaite.

Dégénérescence hydropique du noyau. — Elle ne s'observe guère que dans la malaria et dans la leucémie.

Elle est caractérisée par la présence, à l'intérieur du noyau, d'un grand nombre de vacuoles, grandes et petites, limitées par un réticulum homogène ou granulé ; le noyau devient souvent indistinct et même invisible.

Dans la malaria, lorsque les leucocytes qui ont subi la dégénérescence hydropique de leur noyau renferment en même temps du pigment, ils prennent l'apparence du parasite même de la malaria.

Pycnose. — La pycnose est caractérisée par une fragmentation du noyau qui se résout en un certain nombre de grains inégaux, sphériques, isolés, prenant uniformément et fortement les matières colorantes ; cette altération, qu'Arnold a décrite sous le nom de fragmentation indirecte et que nous avons retrouvée dans le ganglion e la rate au cours des infections, se voit surtout dans les viscères et dans les sérosités, mais est très exceptionnelle dans le sang.

On peut rapprocher de la pycnose un aspect qu'Ehrlich a observé dans le sang des anémiques ; il a vu des éléments ayant à peu près la grosseur des petits lymphocytes, possédant un noyau arrondi fortement coloré et une calotte protoplasmique étroite ; ces formes cellulaires simulent les lymphocytes sur les préparations à l'hématéine-éosine, mais elles s'en distinguent sur les préparations au triacide par la présence de granulations neutrophiles dans le protoplasma ; les caractères du noyau empêchent d'autre part de les confondre avec des myélocytes. Ces formes ont été considérées par certains auteurs comme le résultat d'une fragmentation nucléaire. Avec Wolff[1], nous pensons qu'elles sont dues plutôt à la coalescence des lobes du

[1] Wolff. *Berlin. klin. Woch.*, 10 février 1902.

noyau des polynucléaires. Cet aspect, que d'ailleurs nous n'avons jamais rencontré dans le sang pathologique, s'observe au contraire très fréquemment sur des préparations de liquide séro-fibrineux, de pus ou de crachats.

Dégénérescence graisseuse des leucocytes. — Elle ne se voit qu'exceptionnellement dans le sang circulant. Ewing dit l'avoir observée sur des coupes, dans les vaisseaux sanguins provenant de viscères gras. On l'a rencontrée dans la leucémie. La présence de granulations graisseuses dans les leucocytes n'implique pas fatalement un état dégénératif, car il peut y avoir simple surcharge graisseuse des leucocytes ; la graisse est cependant en bien faible quantité dans les leucocytes du sang, alors même qu'elle est abondante dans le plasma.

§ IX. — Leucocytes anormaux.

Dans le sang pathologique, on peut rencontrer un certain nombre de formes leucocytaires qui, à l'état physiologique, ne passent pas dans la circulation, et restent cantonnées dans les tissus ou dans les organes hématopoïétiques.

Tels sont les leucocytes mononucléaires à granulations neutrophiles, acidophiles ou basophiles, qui sont des éléments de la moelle osseuse normale, et qu'on désigne, pour cette raison, sous le nom de *myélocytes*. Nous reviendrons sur leur description à propos des leucémies, où on les rencontre principalement. Ce sont, en général, de gros leucocytes, dont le noyau est arrondi, ovalaire, ou réniforme, et présente parfois déjà un commencement de lobulation, comme dans les formes intermédiaires qui appartiennent au sang normal ; les granulations y sont plus ou moins nombreuses.

D'autres sont des leucocytes mononucléaires à protoplasma fortement basophile qu'on rencontre à l'état normal dans les ganglions lymphatiques et peut-être aussi dans la moelle osseuse ; on les désigne sous les noms de plasmazelle et de cellule de Türck.

La *plasmazelle* de Unna représente un mononucléaire de dimensions petites ou moyennes, à protoplasma plus fortement basophile que le lymphocyte ordinaire ; avec le bleu de Unna ou le bleu de

méthylène le protoplasma paraît souvent plus coloré que le noyau; celui-ci est arrondi, et présente parfois une situation excentrique et un réseau chromatique disposé en rayons de roue; mais cet aspect qui appartient à la plasmazelle des tissus pathologiques ne s'observe guère dans le sang.

La *cellule d'irritation* de Türck est un gros leucocyte mononucléaire dont le protoplasma est fortement basophile; il est, sur des préparations au bleu de méthylène et au bleu de Unna, au moins aussi foncé que le noyau et, par suite, souvent assez difficile à distinguer au milieu de la cellule; sur des préparations au triacide, le protoplasma de ce leucocyte, au lieu de se dessiner en clair sur le fond de la préparation, tranche au contraire par sa coloration foncée.

§ X. — Leucocytes à granulations iodophiles.

Ranvier avait déjà montré autrefois que certains leucocytes présentent des granulations qui se teintent en brun acajou sous l'influence de l'iode; il considérait ces granulations comme formées de glycogène.

Depuis, on a beaucoup étudié ces leucocytes à granulations iodophiles, on a montré leur absence constante du sang normal et signalé leur apparition au cours de certaines infections; mais on n'a pu encore se mettre d'accord sur la nature chimique et sur la signification pathogénique des granulations[1].

Technique. — Pour les mettre en évidence on peut employer les procédés suivants :

1° La préparation séchée à l'air est colorée en quelques minutes par la solution suivante :

Iode pur	1 gr.
Iodure de potassium	3 —
Eau	100 —
Gomme arabique pulvérisée	en excès.

La préparation, recouverte d'une goutte de gomme iodée, puis d'une lamelle, est examinée directement au microscope. L'épaisseur trop considérable de la couche de gomme iodée et la teinte jaune foncée que prend toute la préparation gênent l'examen.

2° Le procédé suivant, préconisé par Ehrlich, est préférable : la lame de

[1] Zollikofer. *Zur Iodreaktion d. Leukocyten.* Inaug. Dissert. Berne, 1899.

sang est placée dans un vase contenant des cristaux d'iode ; en quelques minutes elle prend une coloration brun sombre. On la monte alors dans une solution saturée de lévulose qui a un fort indice de réfraction et on recouvre d'une lamelle.

Salmon, employant le même procédé de coloration, monte les préparations dans l'huile de cèdre.

Aspect des leucocytes iodophiles. — Dans ces conditions, les globules rouges ont pris une coloration jaune brun ; les globules blancs sont à peine teintés ; leur noyau, très pâle, est entouré d'un protoplasma jaune paille (V. Pl. IV).

La substance iodophile se présente sous différents aspects[1]. Elle est intracellulaire ou extracellulaire. Intracellulaire, elle peut donner :

1° Des granulations brun acajou de diverses grandeurs, disséminées dans le protoplasma et se dessinant nettement sur le fond jaune paille ; cet aspect nous semble surtout caractéristique ;

2° Une teinte brun jaune diffuse du protoplasma ;

3° Des masses assez volumineuses, irrégulières, brun pâle, situées à la périphérie de la cellule, dont le protoplasma est pâle.

Extracellulaire, la substance iodophile dessine des excroissances, des anneaux concentriques et des croissants.

On peut, suivant Salmon, assister à la sortie de la substance iodophile hors des cellules, en traitant les leucocytes vivants du pus par la solution iodo-iodurée de Gram : on voit les granulations iodophiles s'accumuler en formant une boule à l'un des pôles de la cellule et être évacuées hors de celle-ci.

L'observation de Lépine, qui a vu le glycogène libre augmenter progressivement dans le sang après sa sortie des vaisseaux, semble bien indiquer aussi que le glycogène est mis en liberté par la destruction des cellules du sang.

Dans le sang, les granulations iodophiles se voient presque exclusivement dans les leucocytes polynucléaires ; la réaction iodophile appartient, comme nous le verrons aux leucocytoses polynucléaires. Cependant Loeper aurait pu, à plusieurs reprises, déceler de très fines granulations dans les leucocytes mononucléaires moyens au

[1] Cabot et Locke. *Med. Research.*, 1902, t. VII, n° 1.

cours d'une leucémie aiguë. D'autre part, Salmon, Loeper ont vu des granulations iodophiles dans les cellules de la lymphe des animaux infectés; dans les exsudats, dans les foyers infectieux, les lymphocytes peuvent contenir des granulations iodophiles ; enfin, dans les organes hématopoïétiques en réaction, on retrouve parfois de la substance iodophile dans les cellules souches et même dans les mégakaryocytes.

Nature chimique des granulations. — On n'est pas d'accord sur la nature de la substance iodophile :

1° Ehrlich, Gabritchewsky, Livierato [1], Hüppert [2], Salmon [3], Tarchetti [4] Loeper [5], Kauffmann et Dastre [6] admettent qu'elle est formée par du glycogène. Son accumulation dans les leucocytes serait donc, d'après les travaux de Brault sur le glycogène, l'indice d'une activité plus grande de ces cellules et d'une réaction intense des organes hématopoïétiques.

2° Czerny [7] admet que les granulations iodophiles intracellulaires sont formées d'une substance chimique intermédiaire au glycogène et à l'amyloïde. La coloration brun acajou par l'iode, la disparition de cette couleur sous l'influence de la chaleur, la digestion des granulations par la salive sont des caractères appartenant au glycogène ; mais la substance iodophile n'est pas soluble dans l'eau comme le glycogène; l'iode et l'acide sulfurique dilué colorent les granulations en violet comme ils le font pour la substance amyloïde ; de plus les leucocytes à granulations iodophiles sont surtout abondants chez des chiens atteints de suppuration prolongée avec dégénérescence amyloïde des viscères. Quant à la substance extra-cellulaire, Czerny la regarde comme un produit artificiel.

3° Goldberger et Weiss [8] considèrent la substance iodophile comme formée de peptone ou d'albumose.

[1] Livierato. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, t. LIII, 1894, p. 303.

[2] Hüppert. *Zeit. f. phys. Chemie*, t. XVIII, p. 144.

[3] Salmon. *Glycogène et leucocytes.* Thèse Paris, 1899.

[4] Tarchetti. *Clinica ital.*, 1900, n° 8.

[5] Loeper. La glycogène dans le sang, les org. hématopoïétiques, les exsudats et les foyers infectieux. *Arch. gén. de méd.*, sept. 1902, n° 5, p. 576.

[6] Kauffmann et Dastre. *Soc. de biologie*, 9 mars et avril 1895.

[7] Czerny. *Arch. f. exp. Path.*, 1893, t. XXXI.

[8] Goldberger et Weiss. *Wiener klin. Woch.*, 1897.

4° Biffi[1] n'admet pas la nature glycogénique de la substance iodophile. Pour lui, elle est constituée par de l'hémoglobine ou un de ses dérivés provenant de la phagocytose des hématies ; elle se teinte en effet par l'éosine de la même façon que l'hémoglobine, et les granulations iodophiles correspondent aux granulations éosinophiles ou pseudo-éosinophiles.

Cette dernière opinion ne nous paraît pas acceptable, car lorsqu'on étudie le sang comparativement sur des préparations teintées par l'iode et sur des préparations colorées par les réactifs ordinaires, on ne constate aucun rapport entre le chiffre des leucocytes iodophiles et celui des leucocytes éosinophiles ; bien plus, les conditions d'apparition de ces deux variétés cellulaires sont très différentes : les leucocytes iodophiles se voient principalement dans les suppurations chaudes et dans la pneumonie, au cours desquelles on voit, au contraire, les éosinophiles disparaître du sang.

Origine des leucocytes iodophiles. — Suivant Salmon, les leucocytes se chargeraient de glycogène au niveau des foyers de suppuration et de là émigreraient dans le sang. Il est plus vraisemblable que les leucocytes sont chargés de substance iodophile dès leur naissance dans les organes hématopoïétiques, où Loeper a montré l'existence de la substance iodophile dans les cellules souches, et qu'ils passent de là dans le sang pour être apportés en dernier lieu au foyer d'infection.

Conditions d'apparition des leucocytes. — Quoiqu'il en soit de la nature chimique de la substance iodophile, les leucocytes à granulations iodophiles n'existent pas dans le sang normal de l'homme, du lapin, du cobaye. Ils apparaissent seulement dans les conditions pathologiques, ainsi que l'ont montré les recherches expérimentales et cliniques.

Hyperglycémie. — Ehrlich a décrit ces leucocytes dans le sang d'un individu atteint de coma diabétique.

Gabritchewsky[2] les a considérés comme caractéristiques de l'hyper-

[1] Biffi. *Il Policlinico*, 1901, n° 44, p. 299.
[2] Gabritchewsky. *Arch. f. experim. Path.*, Bd. XXVIII.

glycémie. Il a vu la réaction manquer après une injection de phloridzine et se produire après extirpation du pancréas ; et il explique ces résultats différents par la diminution dans le premier cas, l'augmentation daus le second cas du glycose dans le sang.

Suivant Salmon, Loeper, les leucocytes iodophiles ne se montrent dans le sang des diabétiques que si ces malades sont atteints d'une complication infectieuse. Loeper n'en a pas trouvé dans le sang des animaux rendus hyperglycémiques.

Infections. — Gabritchewsky et Czerny ont vu les leucocytes iodophiles se montrer dans le sang des animaux chez lesquels ils avaient provoqué des abcès, et disparaître après l'ouverture des abcès.

Sabrazès et Muratet[1] ont obtenu la production de leucocytes à granulations iodophiles dans le sang des animaux chez qui ils provoquaient des suppurations aseptiques par injection sous cutanée d'essence de térébenthine.

Kaminer[2] a étudié expérimentalement l'action des microbes et de leurs toxines sur le sang des lapins et des cobayes, et vu que l'inoculation de la plupart des microbes produit une réaction iodophile du sang ; qu'il en est de même avec les toxines de ces microbes, exception faite pour la toxine tétanique ; pour la diphtérie, la réaction iodophile peut être empêchée par l'inoculation de sérum antidiphtérique.

Loeper, par inoculation de pneumocoques ou de streptocoques, n'a eu des résultats que 3 fois sur 7.

Livierato[3] a montré l'apparition des leucocytes iodophiles au cours des maladies infectieuses. Golberger et Weiss les ont vus chez les sujets atteints de suppuration, après les fractures, les épanchements sanguins considérables, les opérations sur les os, la narcose chloroformique.

La réaction iodophile est constante dans les septicémies, même quand les symptômes sont peu caractérisés et que le nombre de leucocytes reste normal. Elle est presque constante dans les suppurations septiques et disparaît peu de temps après l'ouverture de l'abcès.

1 Sabrazès et Muratet. *Acad. des Sciences*, 20 avril 1903.
2 S. Kaminer. *Deut. med. Woch.*, 28 mars 1902.
3 Livierato. *Arch. f. klin. Med.*, Bd. LIII.

Au cours de l'appendicite, la réaction varie, en rapport avec l'extension et le caractère de l'inflammation. Elle fait défaut dans l'intervalle des crises, est nulle ou légère au début d'une attaque aiguë, est bien marquée dans les cas où se produit un abcès ou une péritonite. Dans la péritonite généralisée, elle est toujours très intense.

Les auteurs américains se sont attachés surtout à établir la valeur des leucocytes à grains iodophiles dans le diagnostic des suppurations.

Dunham [1], Küttner [2], Locke [3], ont préconisé la recherche des leucocytes à granulations iodophiles pour le diagnostic des divers modes évolutifs de l'appendicite.

Dans la pneumonie aiguë, la réaction iodophile est constante et généralement très marquée ; nous l'avons vu porter sur 28 p. 100 des leucocytes; après la crise, elle diminue rapidement, pour disparaître en un ou deux jours; suivant Gabritchewsky, Loeper, elle ne dépasserait pas le 7ᵉ ou 8ᵉ jour. Son apparition, son intensité sont en rapport, d'une façon générale, avec l'évolution et le degré de l'hyperleucocytose polynucléaire.

Elle existe en cas d'abcès du poumon, de thrombose pulmonaire.

Elle fait défaut dans la pleurésie sèche et la pleurésie sérofibrineuse, tandis qu'elle existe toujours en cas d'empyème.

Elle est très modérée dans les amygdalites.

Elle est positive dans la salpingite, surtout s'il y a formation d'abcès.

On l'a vue dans la méningite cérébro-spinale aiguë (Loeper).

Modérée dans l'arthrite blennorrhagique, elle fait défaut ou est très atténuée dans le rhumatisme articulaire aigu bénin, tandis qu'elle est intense dans les rhumatismes articulaires aigus graves.

On la voit dans la moitié des cas de malaria ; dans la moitié des cas de fièvre typhoïde, où elle apparaît vers la 2ᵉ ou 3ᵉ semaine, surtout lorsqu'il se produit une complication.

La réaction iodophile manque toujours chez les tuberculeux, en l'absence de complication inflammatoire (Locke); elle fait défaut, suivant Loeper, dans les tuberculoses pulmonaires fermées, tandis

[1] Dunham. The leucocyte count in Surgery. *Annales of Surgery*, juin 1900 ; et Iodophilia, *Boston med. J.*, 13 juin 1901.

[2] Küttner. Diagn. Bluntuntersuch. bei chirurg. Eiterung., *Centralbl. f. Chirurgie*, 28 juin 1902.

[3] Locke. Clinical value of the iodine reaction of blood. *Boston med. J.*, 11 sept. 1902.

qu'elle apparaît dans les tuberculoses ouvertes, infectées, surtout au moment des poussées fébriles.

Intoxications. — La pilocarpine s'est montrée sans action ; mais le sérum d'anguille, à dose non mortelle, a déterminé une hyperleucocytose polynucléaire énorme avec presque tous les éléments iodophiles (Loeper).

Cancer. — Chez les cancéreux, elle n'apparaît qu'à une période tardive. Sur 5 cas positifs de Loeper, il y avait un cancer du sein infecté et 4 cancers de l'estomac, très probablement infectés.

Anémies. — Dans l'anémie pernicieuse, à une période tardive, on peut voir une faible réaction ; dans la chlorose, elle est négative ; dans les anémies secondaires intenses, elle est souvent positive.

Gabritchewsky et Czerny ont vu les leucocytes iodophiles apparaître chez un chien deux jours après une forte saignée. Dans les mêmes conditions, Loeper a observé une réaction iodée des organes hématopoïétiques.

Elle fait défaut dans l'obstruction intestinale, la hernie étranglée, la grossesse extra-utérine rompue.

Valeur diagnostique. — L'ensemble des travaux parus dans ces dernières années ont montré la relation entre les infections, et surtout les suppurations, et l'apparition des leucocytes iodophiles dans le sang. La réaction iodophile indique surtout la présence de pus ; elle peut servir à diagnostiquer un abcès appendiculaire, une pleurésie purulente, à reconnaître qu'une collection purulente est insuffisamment évacuée et drainée. Telles sont du moins les conclusions de E. Locke, basées sur l'étude clinique de 800 cas et celles d'un certain nombre d'auteurs.

Cependant la valeur clinique de la réaction iodophile leucocytaire a été fortement discutée. Pour Galli[1], elle s'observe aussi bien chez des sujets sains que chez des malades ; chez ceux-ci, elle peut faire défaut sans cause apparente et n'est nullement en rapport avec l'intensité de l'infection ; elle accompagne souvent l'hyperleucocytose, mais sans être en rapport direct avec elle.

Nous ne saurions être aussi affirmatifs que les auteurs américains sur la valeur diagnostique de la réaction iodophile, car si nous n'avons

examiné qu'un petit nombre de cas, nous avons pu cependant nous apercevoir déjà que la réaction faisait parfois défaut ou était fort peu marquée au cours de la pneumonie ou des suppurations.

Nous pensons seulement qu'une forte réaction iodophile indique la présence d'un foyer inflammatoire, suppuré ou non. Si la réaction iodophile est surtout marquée au cours des suppurations franches, nous admettons cependant avec Loeper qu'elle ne peut guère servir à distinguer la nature de la suppuration.

La coïncidence de la réaction iodophile du sang avec l'hyperleucytose intense, sa constatation dans les organes hématopoïétiques en hyperactivité, doivent faire considérer la réaction iodophile comme un indice de la suractivité des processus de défense.

[1] Galli. *Policlinico*, 1901, n° 44.

CHAPITRE III

LES LEUCOCYTES A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

Dans ces dernières années, la formule hémoleucocytaire au cours des différentes maladies a été, tant en France qu'à l'étranger, l'objet de nombreux travaux. Grâce à ces études, on possède aujourd'hui un certain nombre de notions qui, à part quelques points de détail, peuvent être considérées comme définitivement acquises.

Nous étudierons successivement les leucocytoses au cours des maladies infectieuses aiguës et chroniques, des intoxications, des néoplasies, etc. ; les particularités des réactions leucocytaires qui accompagnent certaines lésions cutanées nous obligent à étudier, dans un chapitre spécial, les leucocytoses des dermopathies, bien que celles-ci répondent à des étiologies très disparates.

Bien que la formule hémoleucocytaire des leucémies se rapproche par plus d'un point de celle de certaines maladies infectieuses, et qu'en dernière analyse il n'y ait pas de démarcation absolue entre les leucémies et les leucocytoses symptomatiques, nous croyons qu'il est préférable encore de conserver intact le bloc des leucémies qui ont une anatomie pathologique et une évolution assez particulières et de les décrire dans un paragraphe spécial.

MALADIES INFECTIEUSES

§ Ier. — Maladies infectieuses aiguës.

Les maladies infectieuses aiguës s'accompagnent, dans la majorité des cas, d'une augmentation du nombre des leucocytes qui porte surtout sur les polynucléaires, c'est-à-dire d'une *hyperleucocytose avec polynucléose*.

Un certain nombre s'accompagnent bien aussi d'une hyperleucocytose, mais celle-ci porte sur les mononucléaires; il y a *hyperleu-*

cocytose avec mononucléose, et quelquefois apparition de *leucocytes à forme anormale* dans la circulation.

Quelques maladies, par contre, s'accompagnent d'une diminution du nombre des leucocytes, d'une *hypoleucocytose*.

A. — MALADIES S'ACCOMPAGNANT D'HYPERLEUCOCYTOSE AVEC POLYNUCLÉOSE.

Suppurations. — L'hyperleucocytose polynucléaire est la règle dans les *suppurations chaudes;* que celles-ci portent sur le *tissu cellulaire*, les *parenchymes* ou les *séreuses*.

Déjà Griesinger [1] (1853), Cristot et Kiener [2] (1858), Malassez [3], Hayem, avaient insisté sur ces faits et montré dans l'abcès du sein, dans les pleurésies suppurées, l'existence d'une véritable « leucémie de suppuration ».

Le *nombre* des globules blancs varie, en général, de 15 000 à 25 000, mais il n'est pas rare d'observer des chiffres beaucoup plus considérables, 40 000, 70 000 et plus. Le processus de suppuration est de ceux qui s'accompagnent de la plus forte leucocytose, si bien que dans une affection comme l'appendicite ou la salpingite, qui peut être ou non suppurée, une très forte hyperleucocytose doit toujours faire soupçonner la suppuration.

L'augmentation du nombre des leucocytes porte principalement sur les *polynucléaires*, dont la proportion atteint de 70 à 80 p. 100 ; quelquefois même davantage. On trouve, en général, dans ces cas, un certain nombre de *leucocytes à granulations iodophiles*.

L'hyperleucocytose avec polynucléose est donc, d'une façon générale, la réaction des suppurations ; elle peut cependant *faire défaut* dans quelques cas, qui correspondent, sans doute, à des collections enkystées, anciennes, non virulentes.

Dans les suppurations *enkystées*, on a noté, un certain nombre de fois, l'absence de leucocytose. Feddermann [4] n'a pas trouvé

[1] GRIESINGER. Leukœmie und Pyœmie. *Virchow's Archiv.* 1853.
[2] CRISTOT et KIENER. *Acad. des Sciences*, nov. 1858.
[3] MALASSEZ. *Soc. anat.*, 21 fév. 1873.
[4] FEDDERMANN, cité par SONNENBURG. *Congrès de chir. Belge*, sept. 1902.

d'hyperleucocytose dans des cas d'abcès enkystés appendiculaires; plusieurs auteurs américains ont noté la même absence dans quelques cas d'abcès enkystés, au cours d'appendicite chronique ou à rechute; Silhol [1] a vu l'absence de leucocytose dans un cas de salpingite et dans un cas d'abcès phlébitique enkystés. De même, Vaquez et Laubry [2], dans un cas d'abcès salpingitique enkysté très volumineux et datant de plusieurs mois, n'ont trouvé que 8 000 leucocytes. L'hyperleucocytose fait encore défaut dans certains cas de kystes hydatiques suppurés, parce que le pus y est bien enkysté.

On est en droit de se demander si l'absence de leucocytose dans certains cas de suppuration, ne tient pas à ce que le pus est devenu *stérile;* il résulte, en effet, des observations de Silhol et de celles de Bérard et Descos, que, tout au moins au point de vue des résultats opératoires, le pus semblait dénué de toute virulence dans des cas où l'hyperleucocytose faisait défaut.

La leucocytose n'est pas en rapport direct avec l'*étendue* de la suppuration ; il y a des suppurations circonscrites qui s'accompagnent d'une forte hyperleucocytose, tandis qu'au contraire des suppurations très étendues provoquent une réaction faible; ainsi, Stuart Macléan a vu 27 000 leucocytes dans un cas où il s'agissait cependant d'un simple abcès du dos de la main; tandis qu'il n'a trouvé que 17 000 leucocytes dans un cas d'abcès appendiculaire.

La leucocytose présente encore des variations en rapport avec le siège et l'évolution de la suppuration, ce qui nous oblige à étabilr diverses catégories dans son étude.

Suppurations cutanées ; Panaris. — Tuffier et Milian [3] ont vu que les suppurations très circonscrites, comme le panaris, provoquent cependant une hyperleucocytose polynucléaire ; le nombre des leucocytes s'abaisse brusquement après l'évacuation spontanée ou chirurgicale du pus, pour augmenter de nouveau lorsque cette issue est suivie d'une suppuration secondaire.

Phlegmons péri-prostatiques. — Le nombre des leucocytes atteint, suivant Wassermann, 18 000 à 19 000.

Abcès du foie. — L'hyperleucocytose polynucléaire est la règle

1 Silhol. *L'examen du sang en chirurgie.* Thèse de Paris, 1903.
2 Vaquez et Laubry. *Presse médicale*, 6 mai 1903.
3 Tuffier et Milian. *Soc. anat.*, oct. 1901.

dans les grands abcès du foie, d'origine dysentérique (Maurel[1], (Boinet[2], Mossé et Sardat[3]).

Pour Boinet, cette hyperleucocytose est considérable; le nombre des globules blancs varie de 30 000 à 50 000.

Mais cette opinion est exagérée ; de pareils chiffres sont exceptionnels. Mossé et Sardat n'ont trouvé que 12 000 à 20 000 leucocytes ; Rispal[4], sur 3 cas d'abcès du foie, a vu deux fois une hyperleucocytose moyenne de 12 000 à 15 000 leucocytes et une fois un chiffre normal de globules blancs.

Suppurations des séreuses. — D'après Vaquez et Laubry[5], dans les suppurations des séreuses, l'hyperleucocytose est constante, et ordinairement intense. Dans aucune affection elle n'atteint un degré aussi élevé et, par suite, une importance diagnostique aussi grande que dans les suppurations péritonéales ; que la séreuse soit intéressée directement ou par le fait d'une affection viscérale voisine, qu'elle réagisse sous forme de collection localisée ou dans sa totalité, la leucocytose se maintient rarement au-dessous de 25 000 et dépasse souvent 30 000.

Ostéomyélite. — Ligorio et Giani[6] ont constaté une hyperleucocytose polynucléaire dans l'ostéomyélite.

Appendicite. — La leucocytose de l'appendicite a été étudiée, avec grand soin, par beaucoup d'auteurs.

Hayem et Parmentier[7], Loeper[8], Curschmann, Da Costa[9], Bäumler[10], Küttner[11], Sauerbruck[12], Schmitzler[13], Longridge[14], Wasser-

[1] Maurel. *Soc. de Biologie*, 2 mars 1901.
[2] Boinet. *Soc. de Biologie*, 22 déc. 1900.
[3] Mossé et Sardat. *Soc. de Biologie*, 21 déc. 1901.
[4] Rispal. *Soc. de Biologie*, 9 mai 1901.
[5] Vaquez et Laubry. L'hémodiagnostic en chirurgie. *Presse médicale*, 6 mai 1903, n° 36, p. 349.
[6] Ligorio et Giani. *Riv. critica di clin. medica*, 13 avril 1900.
[7] Hayem et Parmentier. *Soc. med. des hôpitaux*, 8 déc. 1899.
[8] Loeper. *Soc. anat.*, 24 mai 1901.
[9] Da Costa. The clin. value of blood examinat. in appendicitis. *Am. J. of the med. Sciences*, nov. 1901.
[10] Baumler. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1902, Bd LXXIII.
[11] Küttner, Diagn. Blutuntersuch. bei chirurgisch. Eiterung. *Centralbl. f. Chirurgie*, 28 juin 1902, n° 26.
[12] Sauerbruck. Klin. Beitr. zur diagn. der eitrig. Perityphlitis. *Corresp. Blatt. d. allg. Vereins v. Thüringen*, 1902, XXXI, 7, p. 313.
[13] Schnitzler. Ub. d.Verwert. d. microsc. Blutunters. zur diagn. u. Indikationsst. bei intraabd. Eiterung., *Wien. klin. Rundschau*, 1902, n° 10 et 11.
[14] Longridge. Leucocytoses in appendicites. *Lancet*, 12 juillet 1902.

mann [1], Coste [2], Kühn [3], Sonnenburg [4], Joy et Wright [5], Cazin, ont bien fixé, par leurs travaux, l'évolution de la leucocytose au cours de l'appendicite, dans ses rapports avec les indications et le pronostic opératoire.

Les conclusions, auxquelles sont arrivés les différents auteurs, sont assez concordantes ; nous les rapporterons, en détail, à cause de l'importance que présente le sujet.

Hayem a, le premier, indiqué la leucocytose comme un signe précieux pour le diagnostic de l'appendicite. Plus récemment, Hayem et Parmentier ont interprété l'apparition de la leucocytose comme un signe de péritonite. Certains auteurs pensaient que l'hyperleucocytose cesse brusquement quand l'appendicite se perfore.

Loeper a étudié le sang dans 75 cas d'appendicite; suivant lui : dans les appendicites légères, qui méritent à peine ce nom en clinique et qui devraient plutôt être désignées sous le nom de psorentérie appendiculaire, la réaction sanguine est nulle ou ne se traduit que par une légère augmentation du nombre des leucocytes ; dans les appendicites ulcéreuses perforantes, gangréneuses, les vraies appendicites chirurgicales, l'hyperleucocytose peut atteindre 35 000 et la polynucléose 80 à 90 p. 100 ; dans les vieilles appendicites torpides, de même qu'à la période terminale des appendicites spontanément guéries, l'éosinophilie est la règle.

Laignel Lavastine [6] avait déjà signalé l'éosinophilie dans l'appendicite; ce résultat tient probablement à ce que ses observations ont été faites à une période tardive, après la terminaison de la crise d'appendicite. Loeper, Audibert ont vu, en effet, que l'éosinophilie fait défaut à la période aiguë.

Curschmann [7], à la suite d'une étude très complète portant sur 60 cas d'appendicite, conclut que : Dans les appendicites non puru-

[1] Wassermann. Ub. d. Verhalt. d. weiss. Blutkörp. bei ein. chirurg. Eiterung., *Münch. med. Woch.*, 29 avril 1902, n° 17, p. 751 ; et *Arch. f. klin. Chirurgie*, 1903, p. 392.

[2] Coste. Ub. d. Verhalt. d. Leukocyt. bei Append. *Münch. med. Woch.*, 9 déc. 1902.

[3] Kuhn. Zur diagn. Bedeut. d. Leukocyt. b. Typhus abd. u. b. chir. Eiterung., *Münch. med. Woch.*, 9 et 16 déc. 1902, n° 49 et 50.

[4] Sonnenburg. Rapport à la session annuelle de la Soc. belge de Chirurgie; *Gaz. hebd. de méd. et de chirurgie*, 28 sept. 1902.

[5] Joy et Wright. *Med. news*, 5 avril 1902.

[6] Laignel Lavastine. *Soc. méd. des hôpitaux*, 19 avril 1901.

[7] Curschmann. *Münch. med. Woch.*, 26 nov. 1901, p. 1907 ; et *ibid.*, 1902, n°s 48 et 49.

lentes, le taux des globules blancs ne subit qu'une légère augmentation passagère, pour revenir vite à la normale. Dans toutes les formes d'appendicite, le nombre des leucocytes s'élève dès le début de la crise avant qu'il y ait suppuration ; dans les formes légères, l'élévation est modérée (10 à 15 000, rarement 20 000) et le nombre des leucocytes revient en quelques jours à la normale.

Par contre, quand il se forme un abcès, le taux leucocytaire reste élevé d'une façon durable ; dans tous les cas où il a pu constater, quelques jours après le début de la crise, un taux leucocytaire égal ou supérieur à 25 000, l'intervention chirurgicale a toujours confirmé le diagnostic d'abcès.

Après l'incision de l'abcès, le nombre des globules blancs redevient bientôt normal ; si l'opération reste sans effet, c'est que l'évacuation du pus a été incomplète.

L'étude de la leucocytose après ouverture spontanée des abcès péri-typhliques à l'extérieur ou dans les viscères, donne les mêmes renseignements sur l'évacuation plus ou moins parfaite du pus.

Les observations de Da Costa ont porté aussi sur un grand nombre de cas divers. D'après lui : dans l'appendicite non compliquée de suppuration, gangrène ou péritonite, il n'y a généralement pas d'hyperleucocytose, sauf exceptionnellement. Sur 45 cas de ce genre, la leucocytose était en moyenne de 9 000 et dans 4 cas seulement elle dépassait 15 000 ; quand il y a hyperleucocytose c'est qu'il y a péritonite péri-appendiculaire limitée.

Quand il y a abcès, gangrène ou péritonite généralisée, il est de règle d'observer une forte hyperleucocytose (15 000 à 20 000). Celle-ci ne peut manquer que si l'abcès est fortement enkysté ou bien si la toxémie est excessive. Si la forte hyperleucocytose se montre d'une façon précoce, c'est qu'il y a probablement péritonite; si elle est tardive, on doit penser à un abcès localisé. L'augmentation de l'hyperleucocytose indique l'extension de la péritonite ou du phlegmon.

Après une opération, si le pus a été entièrement évacué, le nombre des leucocytes revient en quelques jours à la normale ; si la leucocytose persiste après le 3e ou le 4e jour, c'est que le foyer est insuffisamment drainé ou qu'il se fait une péritonite généralisée. Si l'appendicite n'est

pas opérée, la leucocytose atteint son maximum au 4e ou 5e jour de la maladie ; elle persiste sans modification, si la lésion reste localisée ; elle diminue si le pus tend à se résorber ; elle augmente brusquement, si la suppuration augmente.

En résumé : 1° la leucocytose légère ou nulle indique : α l'appendicite catarrhale simple ; β l'appendicite foudroyante ; ou γ un abcès enkysté sans résorption de toxines ;

2° La leucocytose intense indique : α un abcès avec résorption de toxines ; β une péritonite généralisée ; ou γ une gangrène de l'appendice.

Cazin [1] a étudié la formule leucocytaire dans 23 cas d'appendicite. Au début de la crise, il y a toujours augmentation du nombre des leucocytes, sauf dans quelques cas de septicémie suraiguë où le nombre est normal ou même abaissé. Dans les formes bénignes, terminées par résolution, le chiffre des leucocytes atteint 15 000 à 20 000, du 2e au 4e jour; mais cette hyperleucocytose est passagère et le chiffre retombe bientôt à 10 000 ou 12 000. Lorsqu'il doit y avoir suppuration, l'hyperleucocytose persiste et s'exagère; dans les cas de gangrène, d'abcès ou de péritonite généralisée, le nombre des leucocytes s'élève à 20 000 ou 25 000 : il peut atteindre jusqu'à 45 000.

Cette réaction leucocytaire est très sensible et s'observe dans des cas où les signes locaux, la température et le pouls ne permettent pas le diagnostic. Elle peut faire défaut quand l'abcès est enkysté, au cours des appendicites chroniques.

Après l'évacuation opératoire du foyer appendiculaire, l'hyperleucocytose diminue, et en deux jours, le chiffre des leucocytes revient à la normale ; il n'en est plus ainsi quand l'évacuation du pus a été incomplète.

Silhol [2] distingue dans les appendicites trois catégories :

1° *Formes ordinaires*, caractérisées par la diminution de l'hémoglobine et des globules rouges, et par l'hyperleucocytose ; cette dernière étant particulièrement accusée s'il y a suppuration et surtout s'il y a suppuration diffuse ;

[1] CAZIN. Des indications opératoires fournies par l'examen du sang dans l'appendicite au *XVe Congrès français de chirurgie*, oct. 1902, Paris.
[2] SILHOL. *L'examen du sang en chirurgie*, thèse Paris, 1903.

2° *Formes légères* présentant à des degrés beaucoup plus légers les caractères des formes précédentes ;

3° *Formes toxiques*, avec absence de leucocytose et diminution considérable de l'hémoglobine.

Suppurations du petit bassin. — Dutzmann [1], Laubenburg [2] ont étudié la formule hémoleucocytaire dans les affections gynécologiques et ont vu que l'hyperleucocytose était le meilleur signe qui permit d'affirmer une suppuration des organes du petit bassin ; sa constatation peut servir à distinguer les affections cancéreuses des affections septiques.

Bérard et Descos [3] ont repris cette étude et classent de la façon suivante les cas qu'ils ont observés :

1° Affections suppurées aiguës ou subaiguës (salpingo-ovarites suppurées avec grande collection) : 21 000 à 10 900 leucocytes ;

2° Affections inflammatoires chroniques (salpingites pariétales, hydrosalpinx, ovarite scléro-kystique) : 9 000 à 7 050 leucocytes ;

3° Affections inflammatoires éteintes et affections non inflammatoires (hématosalpinx, hématocèles, ovaires scléro-kystiques, métrites) : 6 550 à 4 750 leucocytes.

Les chiffres de leucocytes assez faibles qu'ils ont trouvés s'expliquent peut-être par les conditions spéciales d'examen dans lesquelles ils se sont placés (toujours en dehors de la période digestive) ; suivant eux, dans ces conditions la leucocytose normale varierait de 5 000 à 6 000.

Hernie étranglée. – Bloodgood [4] a observé une hyperleucocytose chez les malades atteints de hernie étranglée.

Dans 5 cas observés dans les 12 heures après que la hernie fut devenue irréductible, il a compté 10 000 à 20 000 leucocytes ; à l'opération, on a rencontré un intestin congestionné, sans gangrène encore. Dans les cas où le malade était examiné au 3e ou 4e jour, il distingue : 1° ceux où la leucocytose est abondante et le pronostic

[1] Dutznann. *Centralbl. f. Gynækologie*, 1902, n° 14.
[2] Laubbenburg. *Centralbl. f. Gynæk.*, 1902, n° 22.
[3] Bérard et Descos. *Rev. de Gynécol. et de Chir. abd.*, 1903, t. VIII, n° 1.
[4] Bloodgood. Examinations as an aid to surgical diagnosis. *Medical News*, 31 août 1901.

favorable; 2° ceux où la leucocytose est au-dessous de 10 000, et le pronostic grave.

Septicémies et pyémies. — L'hyperleucocytose est encore la règle dans les septicémies et dans les pyémies, comme l'avait déjà signalé Virchow. Elle est cependant moins constante que dans les suppurations localisées, et Limbeck [1] a pu soutenir que, si les septicémies avec abcès métastatiques s'accompagnent d'hyperleucocytose, les septicémies proprement dites, dont le type est l'infection puerpérale, s'accompagnent souvent d'hyperleucocytose.

Les observations de Rieder, de Sadler, de Canon [2], de Grawitz et Roscher, de Turck [3] ont montré qu'il n'y a pas de règle précise à établir à ce sujet.

Dans la majorité des cas d'infection sanguine, et même dans les cas les plus graves, qu'il y ait ou non formation d'abcès, on constate une hyperleucocytose. Cependant il y a quelques cas exceptionnels, d'une gravité extrême, sans localisation viscérale et sans suppuration, qui ne s'accompagnent pas d'hyperleucocytose.

Dans les septicémies, la polynucléose est la règle, le chiffre des polynucléaires s'élève souvent à 80 p. 100 (Turck); les éosinophiles diminuent ou disparaissent. Cependant Klein [4] a trouvé, dans un cas de septicémie hémorragique, 40 p. 100 d'éosinophiles dans le sang et 76 p. 100 dans l'exsudat pleural.

Endocardite maligne. — Une hyperleucocytose se produit sans doute ici, comme dans toutes les septicémies; mais son degré est extrêmement variable. Roscher [5] et Cabot ont vu des cas mortels avec 8 000 et 9 000 leucocytes; Krebs [6] par contre a trouvé, avant la mort, une leucocytose de 44 200, et Grawitz a pu compter 168 000 leucocytes.

Infections par les microbes anaérobies. — Loeper [7] a étudié la

[1] LIMBECK. *Prager Zeit. f. Heilkunde*, 1889; et *Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes*, 2. *Auflage*, Iéna, 1896, Fischer.
[2] CANON. *Virchow's Archiv.*, t. CXXXI, p. 401.
[3] TURCK. *Klinische Untersuchungen üb. d. Verhalten des Blutes*, Leipzig.
[4] KLEIN. *Centralbl. f. innere Med.*, 1899, p. 97.
[5] ROSCHER. *Blut bei sept. Fieber*, Inaug. Dissert. Berlin, 1894.
[6] KREBS. *Inaug. dissert.*, Berlin, 1893.
[7] LOEPER. La formule leucocytaire des infections et intoxications. *Arch. de parasit.* 1er fév. 1903, t. VI, n° 4.

formule sanguine dans deux cas d'infection puerpérale putride, dans trois cas de gangrène pulmonaire, et dans un cas de phlegmon gazeux. La réaction leucocytaire, dans ces six cas, était faible ; le taux des leucocytes n'a pas dépassé 10 000 ; le chiffre des polynucléaires était sensiblement normal (70 p. 100) ; il y avait 4 à 6 p. 100 de formes souches, parmi lesquelles de grands mononucléaires ; enfin, les leucocytes à granulations iodophiles faisaient défaut.

Pneumonie. — Dans la pneumonie, dès la période de frisson, comme l'ont montré Rieder [1], Læhr [2], Bieganski [3], Türck, Loeper [4], le *nombre des globules blancs* s'élève d'emblée à 18 000, à 24 000. Pick [5] cependant a prétendu que cette hyperleucocytose était précédée d'un stade passager d'hypoleucocytose pendant les premières heures de la maladie.

Le nombre des leucocytes se maintient pendant la durée de la maladie entre 20 000 et 26 000 ; il peut atteindre 40 000, et même exceptionnellement 87 000 dans un cas de Head, et 115 000 dans un cas de Læhr.

Il n'y a pas, d'après Rieder, Læhr, Türck, de parallélisme absolu entre l'intensité de la leucocytose et l'élévation de la température, contrairement à l'avis de Bœckmann. Le nombre des globules blancs serait plutôt en rapport, d'après Hayem, avec le degré d'extension de la maladie.

Chez les enfants, la leucocytose est d'autant plus marquée que l'enfant est plus jeune ; au-dessous de cinq ans, Head [6] a trouvé une moyenne de 41 090 leucocytes ; au-dessus de cet âge, une moyenne de 26 800.

La leucocytose manquerait dans les formes typhoïdes, d'après Hayem et Gilbert.

La leucocytose, d'après Loeper, est presque toujours plus élevée le premier jour que les jours suivants. Le taux s'abaisse ensuite

1 Rieder. *Münch. med. Woch.*, 1892, n° 29.
2 Læhr. *Berlin. klin. Woch.*, 1893, n°s 36-37.
3 Bieganski. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1894.
4 Loeper. *Arch. de méd. expériment.*, nov. 1899.
5 Pick. *Prag. med. Woch.*, 1890, n° 24.
6 Head. *Arch. of pediatrics*, 1902.

légèrement, pour atteindre un nouveau maximum au voisinage de la défervescence. Il se produirait alors une véritable poussée de leucocytose traduite par une augmentation de 6 000 à 17 000 au-dessus du taux des jours précédents. Heim[1] n'a observé cette hyperleucocytose précritique que 2 fois sur 19 cas.

Au moment de la défervescence, il se produit une chute rapide de la leucocytose, qui a la valeur d'un phénomène critique. Le nombre des leucocytes s'abaisse alors rapidement, comme l'a déjà montré Hayem, pour revenir à la normale le lendemain de la défervescence.

Si la pneumonie est à résolution lente, la crise ne se produit pas ou n'est qu'ébauchée et se fait irrégulièrement, par fractions, par décharges successives (Loeper).

Dans les rechutes, on n'assiste pas au retour à l'état normal du nombre des leucocytes. Le nombre des globules blancs ne fait que diminuer pendant la période d'apyrexie, pour remonter à un taux élevé lors de la reprise de la fièvre.

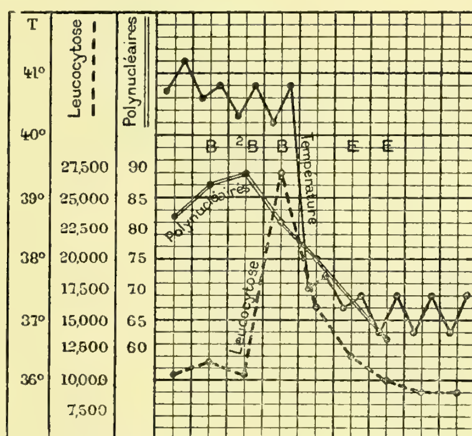


Fig. 81. — Pneumonie à résolution rapide (Loeper).

Tous les auteurs, Stiénon[2], Türck, Loeper, s'accordent à reconnaître l'existence d'une *polynucléose*. Le nombre des leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles est de 80 à 90 p. 100. De 85 p. 100 dans les cas moyens, il s'élève à 95 p. 100 dans les cas mortels (Loeper); une polynucléose aussi intense serait, d'après cet auteur, l'indice de la transformation purulente de l'exsudat pneumonique. L'élévation progressive du pourcentage des polynucléaires est d'un pronostic presque fatal.

Les leucocytes éosinophiles disparaissent pendant la période d'état de la maladie. Des leucocytes polynucléaires à granulations iodo-

[1] Heim. Leucocytose dans la pneumonie et la diphtérie. *Arch. deméd. des enfants*, janv. 1901
[2] Stiénon. *La leucocytose dans les maladies infectieuses*. Bruxelles, 1896.

philes apparaissent souvent en proportion assez considérable dans le sang pour qu'on ait voulu en faire un signe diagnostique de la pneumonie.

La polynucléose diminue au moment de la crise.

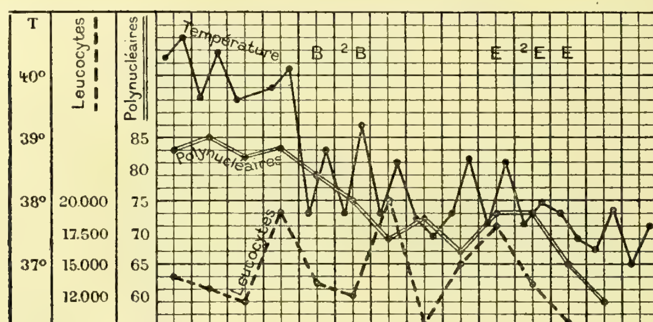


Fig. 82. — Pneumonie à résolution lente (Loeper),

Dans les rechutes, la formule leucocytaire ne revient pas à l'état normal ; aussi, malgré la défervescence, la constatation d'une polynucléose persistante permet de prévoir la rechute (Chauffard)[1].

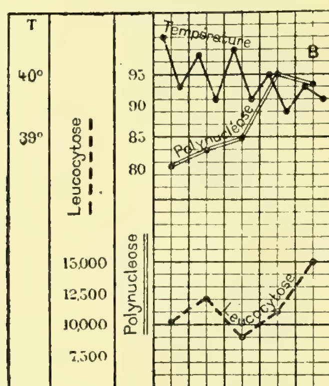


Fig. 83. — Pneumonie mortelle (Loeper).

Au moment de la convalescence, la diminution du taux des polynucléaires coïncide avec l'apparition de formes cellulaires anormales : Loeper a signalé des grands leucocytes mononucléaires à protoplasma basophile, les uns sans noyau, les autres à noyau central volumineux, à chromatine en rosace, quelques-uns à à contours déchiquetés, effilochés. Türck a vu, d ans un cas, 12 p. 100 de myélocytes neutrophiles au moment de la crise.

On voit aussi reparaître, à ce moment, les leucocytes à granulations éosinophiles, qui avaient disparu pendant la période d'état de la maladie ; mais ils ne sont pas en général augmentés de nombre et il n'y a pas, d'après Loeper, dans la convalescence de la pneumonie,

[1] Chauffard. *Presse médicale*, 18 janv. 1899.

de crise éosinophilique, comme dans certaines autres maladies infectieuses. D'après Stiénon[1], l'éosinophilie est plus considérable dans les formes légères que dans les formes graves. Heim a vu 46 p. 100 d'éosinophiles dans un cas de pneumonie migrante.

Érysipèle. — Dans l'érysipèle, la leucocytose est, en général, moins marquée que dans la pneumonie. Le *nombre des leucocytes* s'élève à 7 000 ou 8 000 seulement dans les cas légers, d'après Chantemesse et Rey[2] ; de 12 000 à 20 000 dans les cas graves, d'après Hayem. Le maximum du nombre des leucocytes correspond à l'acmé de la fièvre; le nombre des leucocytes baisse en même temps que la température. Il y a concordance, d'après Chantemesse et Rey entre la courbe thermique et la courbe leucocytaire. Cependant l'abaissement du chiffre de la leucocytose précède souvent l'abaissement de la température.

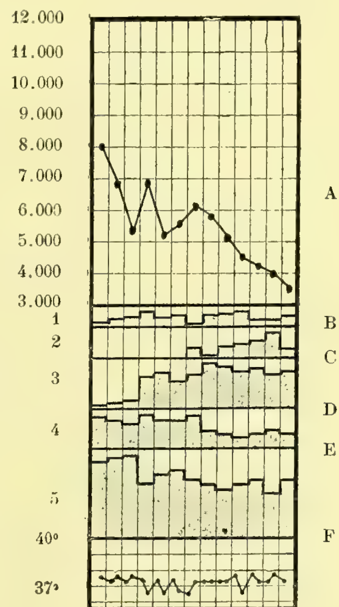


Fig. 84. — Erysipèle guéri (Chantemesse et Rey).
A, Leucocytose totale; — B, Eosinophiles ; — C, Formes intermédiaires; — D, Lymphocytes ; — E, Grands mononucléaires; — F, Polynucléaires.

Pendant toute la durée de la fièvre, coïncidant avec l'hyperleucocytose totale, il y a *polynucléose* (Chantemesse et Rey) ; celle-ci est moins marquée chez l'enfant que chez l'adulte ; elle est, au contraire, plus intense chez le vieillard, alors même que la leucocytose totale n'est pas très élevée.

Comme pour la pneumonie, dans les cas mortels, il y a non seulement hyperleucocytose, mais encore polynucléose excessive (92 p. 100).

A la période de convalescence, et déjà dès le troisième jour, dans les formes régulières, le nombre des polynucléaires décroît progressivement et peut tomber même au-dessous du taux normal.

L'ascension brusque de la courbe des polynucléaires trahit l'imminence d'une rechute.

[1] Stiénon. *Ann. de la Soc. roy. des Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1896.

[2] Chantemesse et Rey. *Soc. de Biologie*, 18 février 1899 ; *Presse médicale*, 1er juillet 1899.

Dans les érysipèles à poussées successives, les poussées nouvelles se traduisent, avant tout phénomène clinique, par un arrêt dans la descente régulière de la courbe des polynucléaires et par la réascension de cette courbe dans les heures qui précèdent ou accompagnent l'apparition de la nouvelle plaque.

Dans l'érysipèle, la leucocytose, qui a atteint ses chiffres les plus élevés au moment de l'acmé fébrile, s'abaisse au moment de la défervescence. Les leucocytes polynucléaires subissent une diminution progressive ; par contre, les lymphocytes, qui étaient rares pendant la période fébrile, augmentent de nombre au moment de la chute de la fièvre et surtout quand la guérison se confirme. On assiste même parfois, à la veille et au début de la défervescence, à une augmentation du nombre des grands leucocytes mononucléaires.

Les éosinophiles, absents pendant la période fébrile, reparaissent au moment de la défervescence parfois en assez grand nombre (Rey). Pour Audibert, il n'y aurait après l'érysipèle, pas plus qu'après la pneumonie, d'hyperéosinophilie.

Diphtérie. — Tous les auteurs s'entendent sur ce fait que l'angine diphtérique provoque de l'*hyperleucocytose* (Bouchut, Quinquaud, Talamon, Binaut [1], Gabritchewsky [2], etc.).

L'intensité de l'hyperleucocytose est généralement en rapport avec l'extension des fausses membranes (Lowett Morse [3], Ewing [4], Schlesinger [5]).

Suivant Gilbert [6], la leucocytose est en rapport avec les infections secondaires et avec la gravité de la maladie. Elle est faible dans les diphtéries simples évoluant vers la guérison ; son chiffre varie dans ces cas de 10 à 15 000 ; elle est plus considérable dans les diphtéries simples, mortelles (13 à 17 000) ; elle l'est plus encore dans les diphtéries compliquées d'infections secondaires (17 à 31 000). Schlesinger admet que la leucocytose est d'autant plus accentuée

1 Binaut. *Altérations globulaires dans la diphtérie.* Thèse Paris, 1885.
2 Gabritchewsky. *Ann. de l'Institut Pasteur*, oct. 1894, p. 673.
3 Morse. *Boston city hospital med. a surg. Report*, 1895.
4 Ewing. *N. York med. J.*, août 1845.
5 Schlesinger. *Arch. f. Kinderheilk.*, 1896, Bd XIX.
6 Gilbert. *Traité de médecine* de Charcot-Bouchard, II, p. 485.

que le cas est plus grave. Il faut savoir d'autre part, comme l'a vu Gilbert, que l'hyperleucocytose peut faire défaut dans les cas mortels. Une leucocytose excessive ou une absence de leucocytose indique donc une évolution sévère de la maladie. C'est là un fait qui n'est pas particulier à la diphtérie, comme nous le verrons dans la suite.

La leucocytose varie avec les périodes de la diphtérie. Elle commence dès le début de la maladie, progresse avec l'évolution de la maladie, atteint son maximum au moment de l'acmé de la diphtérie, diminue pendant la convalescence et disparaît avec la chute des fausses membranes ou peu de temps après.

La leucocytose de la diphtérie est due à l'*excès des polynucléaires*. Le nombre de ces leucocytes peut, d'après Besredka [1], atteindre 60 à 70 p. 100, au lieu de 40 p. 100 chez l'enfant, 80 à 85 p. 100, au lieu de 65 p. 100 chez l'adulte.

La polynucléose dure 12 à 15 jours et persiste encore 5 à 10 jours après la chute de la température. Une mononucléose avec éosinophilie lui succède. D'après Pitkianen [2], les éosinophiles qui avaient disparu pendant les premiers jours de la maladie, reparaissent d'une façon précoce dans les formes légères et restent absents au contraire dans les formes graves; leur absence prolongée du sang entraîne donc un mauvais pronostic. D'après Heim, les éosinophiles ne disparaissent complètement qu'au début de la maladie, dans les diphtéries pures; dans la streptodiphtérie on en trouve toujours. Ils augmentent quand la diphtérie guérit, et peuvent atteindre le chiffre de 7 à 13 p. 100.

Contrairement à ce qu'on observe dans la pneumonie et dans l'érysipèle, les leucocytes polynucléaires, très nombreux lorsque l'enfant va guérir, deviennent de plus en plus rares dans le sang lorsque la maladie a une évolution mortelle (Besredka).

Engel a trouvé dans le sang, au cours des diphtéries graves, des myélocytes neutrophiles au nombre de 3 à 16 p. 100. Simon, dans les diphtéries mortelles, a décrit des altérations des polynucléaires : ceux-ci contiennent moins de granulations qu'à l'état normal et ont un noyau plus large et à contours souvent moins nets. Simon a

[1] Besredka. Leucocytose dans la diphtérie. *Ann. de l'Institut Pasteur*, mai 1898, p. 305.

[2] Pitkianen. *Morph. du sang dans la diphtérie, la scarlatine et l'érythème scarlatiniforme.* Thèse St-Pétersbourg, 1900.

trouvé en outre quelques cellules de Türck, des myélocytes et des hématies nucléées.

Diphtérie expérimentale. — Les auteurs qui ont inoculé à des animaux, soit des bacilles diphtériques, soit de la toxine, ont observé en général une hyperleucocytose.

L'intoxication diphtérique expérimentale chez le lapin produit d'abord, suivant Besredka, une hypoleucocytose passagère, puis une hyperleucocytose progressive persistant jusqu'à la mort ; cette hyperleucocytose manque dans certaines diphtéries très graves où l'organisme est sidéré par le poison (Nicolas et P. Courmont)[1].

Les polynucléaires augmentent dès la 3e heure après l'inoculation, deviennent très nombreux, atteignent un maximum entre la 12e et 16e heure, et diminuent progressivement pour tomber au minimum et quelquefois même au-dessous de la normale au moment de la mort. L'hyperleucocytose terminale n'est donc pas due à la polynucléose, mais à l'augmentation des mononucléaires qui masque la diminution des polynucléaires.

Pâris[2], en inoculant à des lapins des doses mortelles de toxine diphtérique dans le péritoine, a provoqué chez ceux-ci une hyperleucocytose notable ; avec des doses massives de toxine, le chiffre des leucocytes, d'abord non modifié, s'élève progressivement jusqu'à la mort.

Action des injections de sérum antidiphtérique. — Gabritchewsky, Billings ont signalé la diminution progressive du chiffre des leucocytes chez les malades traités par le sérum. Schlesinger, Filé, Smianotto Ettore[3] ont vu que l'hypoleucocytose produite immédiatement par l'injection de sérum, est suivie d'une poussée d'hyperleucocytose atteignant son maximum vers la 5e ou 6e heure pour décroître ensuite dans les cas favorables ; au contraire, dans les cas mortels, le sérum ne modifie pas le nombre des leucocytes.

Besredka a vu que l'injection de sérum antitoxique dans la diphtérie humaine ou expérimentale augmente le nombre des leuco-

[1] J. Nicolas et P. Courmont. *Arch. de méd. expériment.*, juillet 1897 ; — et *Ibid.*, p. 737. juillet 1898, p. 592. — et *Journal de physiologie et pathol. générale*, nov. 1900, p. 973.

[2] Paris. *Modifications sanguines chez l'enfant diphtérique.* Thèse Paris, 1903.

[3] Smianotto Ettore, *Gaz. degli Ospedali*, février 1888.

cytes et le taux des polynucléaires dans les cas heureux ; si ceux-ci n'augmentent pas, si la polynucléose, chez l'enfant, reste inférieure à 50 p. 100, le pronostic est grave. L'hyperleucocytose polynucléaire des enfants en voie de guérison dure douze à quinze jours. La réaction de polynucléose est de moins en moins accentuée à mesure qu'on répète les injections de sérum.

Nicolas et Courmont, Bize[1], Heim ont battu en brèche les conclusions de Besredka.

D'après Simon[2], les injections de sérum ne font qu'exagérer les réactions de défense naturelle de l'organisme. Après l'injection de sérum, dans les diphtéries bénignes ou de moyenne gravité, il se produit une hypoleucytose légère et passagère, bientôt suivie au bout d'une heure d'une augmentation du nombre des leucocytes qui atteignent, deux heures après l'injection, le chiffre qui avait été constaté avant celle-ci. L'hyperleucocytose atteint son maximum quatre heures après l'injection, s'y maintient quelques heures, puis baisse à nouveau lentement et progressivement, pour atteindre en deux à cinq jours le taux normal. L'hyperleucocytose est due à l'augmentation des polynucléaires ; vers la fin de la maladie, la polynucléose est remplacée par la mononucléose, puis l'éosinophilie, comme au début de toute convalescence.

Dans les diphtéries mortelles, malgré les injections de sérum, la diminution du chiffre des leucocytes qui succède immédiatement à l'injection n'est pas suivie d'une hyperleucocytose secondaire et va plutôt en s'accentuant, sans qu'il y ait cependant leucopénie.

Suivant Pâris, les injections de sérum chez les enfants diphtériques, produisent : dans les cas bénins et de moyenne intensité une diminution progressive du nombre des leucocytes, qui aboutit à une hypoleucocytose après 24 heures ; dans les cas moyens et graves, le chiffre des leucocytes ne s'abaisse que plus tardivement. Une seconde injection de sérum diminue encore immédiatement ou laisse stationnaire le chiffre des leucocytes. Au moment de la convalescence, le chiffre des leucocytes est revenu à la normale, à moins de complication.

[1] Bize. *Action des sérums de Roux et de Marmorek sur les globules sanguins.* Thèse Paris, 1899.
[2] Simon. Variations leucocytaires dans la diphtérie. *Journal de phys. et de path. générales*, 15 sept. 1903.

En général, et quelle que soit la gravité du cas, la proportion des polynucléaires augmente notablement après l'injection de sérum, pour diminuer ensuite progressivement trois à six heures plus tard. Dans les cas graves, et après une très forte dose de sérum. le chiffre des polynucléaires ne commence à baisser qu'au bout de deux jours. Au cours de la convalescence, le chiffre des polynucléaires est normal, assez souvent il y a de la mononucléose (40 et 45 p. 100), parfois elle est très accentuée (70 p. 100).

D'après Paris, les lapins ayant reçu des doses moyennes de toxine et de sérum, présentent successivement une hypoleucocytose, puis une hyperleucocytose et une hypoleucocytose au bout de 24 heures. Les animaux ayant reçu une forte dose de toxine et une dose curative de sérum, ont successivement : après une demi-heure, une hyperleucocytose avec polynucléose ; au bout de quatre heures, une hypoleucocytose ; après 24 heures, une diminution des polynucléaires avec hyperleucocytose (dose forte de sérum), ou hypoleucocytose (dose faible). Les animaux qui doivent succomber ont de l'hyperleucocytose avec polynucléose.

A la suite d'injections répétées de sérum, la réaction leucocytaire suit une marche banale (hypoleucocytose, hyperleucocytose polynucléaire, retour à la normale en 24 ou 48 heures).

Les animaux inoculés seulement avec du sérum antidiphtérique sans toxine, ont une réaction analogue à celle des animaux précédents, mais la réaction leucocytaire est plus simple et plus passagère.

Angines. — La leucocytose avec polynucléose s'observe aussi dans les *angines simples pultacées*, où, comme l'ont montré Gilbert et Lion, le nombre des globules blancs varie de 9 000 à 15 000.

Lortat Jacob[1] a vu que la polynucléose était surtout marquée dans les *angines herpétiques* (79 à 80 p. 100 de leucocytes polynucléaires). Elle l'est beaucoup moins dans les angines pultacées. La disparition des vésicules d'herpès s'accompagne de la chute brusque des polynucléaires, de l'augmentation des lymphocytes et des mononucléaires, et de l'apparition d'une éosinophilie (5 p. 100).

[1] LORTAT JACOB. *Soc. de Biologie*, juin 1902.

L'amygdalite phlegmoneuse s'accompagne, en général, d'une forte hyperleucocytose (20 000 leucocytes et plus).

Blennorrhagie. — La polynucléose est la règle dans la blennorrhagie, d'après Leredde et Loeper[1], J. Sabrazès[2], bien qu'il n'y ait qu'une très faible leucocytose. Le chiffre des polynucléaires passe progressivement de 66 à 78 p. 100, augmentant et décroissant avec l'écoulement. Bettmann pense qu'il y a souvent une éosinophilie sanguine, pouvant atteindre jusqu'à 25 p. 100, de même qu'il y a une éosinophilie du pus uréthral dans la blennorrhagie.

Rhumatisme articulaire aigu. — Le sang des sujets atteints de rhumatisme articulaire aigu non compliqué montre, durant la période fébrile, une *hyperleucocytose* modérée (Turck, Stiénon[3], Pée[4], Halla, V. Limbeck, Reinert, Rieder, Garrod). Elle ne dépasse guère 15 000 (Achard et Loeper)[5]. Si des localisations sur les séreuses pleurale et péricardique, ou des complications endocardiques, pulmonaires ou cérébrales surviennent, la leucocytose peut atteindre un plus haut degré (20 000 à 25 000). Avec la disparition de la fièvre, même s'il reste des douleurs dans les jointures et s'il se produit de petites récidives, la leucocytose ne reparaît pas.

Dans les cas où la leucocytose est très accentuée, il y a aussi augmentation relative des *polynucléaires* (76 à 84 p. 100) ; il n'en est pas toujours ainsi quand la leucocytose est faible. Par contre, les lymphocytes sont diminués de nombre. Avec la chute de la leucocytose, le nombre des leucocytes polynucléaires revient à la normale, tandis que celui des lymphocytes s'élève.

Les cellules éosinophiles ne font défaut qu'à une période tout à fait précoce. Au moment de la période fébrile, ils existent, bien qu'en petit nombre. Après la défervescence, ils tendent à augmenter ; dans certains cas, leur proportion s'élève jusqu'à 9 et même 13,8 p. 100. Les formes facilement curables sont caractérisées par une abondante éosinophilie à la période d'acmé (Turck).

[1] Leredde et Loeper. *Presse médicale*, 25 juin 1899.
[2] J. Sabrazès. *Gaz. hebdom. des sciences médicales de Bordeaux*, 20 juillet 1902.
[3] Stiénon. *Ann. de la Société des Sc. médic. de Bruxelles*, 1896.
[4] Pée. *Unters. üb. Leukocytose*. Inaug. dissert., Berlin, 1890.
[5] Achard et Loeper. *Soc. de biologie*, 1er décembre 1900.

Ces résultats ont été confirmés par Achard et Loeper qui, dans 14 cas de rhumatisme articulaire aigu généralisé, ont observé de la leucocytose modérée, ne dépassant guère 15 000, avec polynucléose à la période d'état (76 à 84 p. 100) et aussi l'apparition de quelques myélocytes. L'éosinophilie apparaît à la fin de l'accès et pendant la convalescence.

La leucocytose peut atteindre un très haut degré, si le rhumatisme est compliqué.

Dans les rhumatismes blennorrhagiques, scarlatins, streptococciques, et, au cours d'une poussée aiguë chez un rhumatisant chronique, Loeper a observé aussi la polynucléose.

Scarlatine. — Dans la scarlatine, l'*hyperleucocytose* est la règle [1]. Elle peut manquer dans les cas très légers (Pick, Limbeck, Halla [2]). Kotschetkoff [3] a trouvé 10 à 20 000 globules blancs dans les cas légers, 20 à 30 000 dans les cas moyens, 30 à 40 000 et davantage dans les cas graves. P. Mackie [4] a trouvé dans un cas 95 300 leucocytes. Le nombre des leucocytes est plus en rapport avec la gravité de la maladie qu'avec le degré de la température.

L'hyperleucocytose débute à la période d'incubation, très peu après l'infection (Bowie) [5]. Le nombre des globules blancs atteint son maximum deux à trois jours après l'apparition de l'exanthème ; il reste encore longtemps augmenté ; au 8e jour, il est de 8 à 10 000 d'après Sacquépée [6], et il revient à la normale vers le 20e jour après la fin de l'éruption.

Il s'agit de *polynucléose* (85 à 98 p. 100, suivant Kotschetkoff, Weiss). Cette polynucléose est à son maximum le 2e jour de l'exanthème, et diminue rapidement dans la suite. Les grands et petits mononucléaires, ainsi que les formes de transition, augmentent de nombre au début de la convalescence. La formule revient à la normale au début de la deuxième semaine, un peu plus tard d'après Sacquépée, au bout de 3 semaines d'après Bowie.

1 Van den Berg. *Arch. f. Kinderheilk.*, t. XXV ; — Felsenthal. *Arch. f. Kinderheilk.*, 1892 et 1898

2 Kotschetkoff. *Centralbl. f. allgem. Path.*, 1892. Bd. III, nº 11 ; — et *Vratch*, 1891, nº 41.

3 Halla. *Zeit. f. Heilkunde*, 1883, t. IV.

4 P. Mackie. *Lancet*, 24 août 1901.

5 J. M. Bowie. *The Journ. of path. a. bact.*, mars 1902, t. VII, nº 1.

6 Sacquépée. *Arch. de méd. expériment.*, janv. 1902.

Les éosinophiles ne disparaissent pas au début de la scarlatine, mais diminuent de nombre ; dès le 4e ou le 5e jour de la maladie, leur taux relatif s'élève brusquement ; on en compte jusqu'à 13 p. 100 ; leur nombre baisse ensuite progressivement, mais lentement; et pendant 3 ou 4 semaines, il reste encore au-dessus de la normale. Leur nombre va au contraire en s'abaissant rapidement pour arriver à 0 dans les cas graves (Kotschetkoff).

Dans les cas mortels, il y a polynucléose excessive (plus de 95 p. 100), suivant Kotschetkoff.

Dans un cas mortel, Sacquépée a trouvé une proportion très considérable (34 p. 100) de formes anormales, intermédiaires entre les mononucléaires et les polynucléaires à granulations neutrophiles.

Les complications qui surviennent chez les scarlatineux convalescents modifient la formule leucocytaire : un adénophlegmon du cou, une néphrite aiguë ont donné de la polynucléose ; les oreillons survenus au 30e jour ont donné de la mononucléose (Sacquépée).

Méningite cérébro-spinale épidémique. — Türck a signalé l'*hyperleucocytose*, avec *polynucléose*, diminution des lymphocytes, sans modification du nombre des gros mononucléaires et des formes de transition. Bonnet, Cochez et Lemaire, Loeper [1] ont observé également une hyperleucocytose polynucléaire.

Rage. — Friedrich [2] a signalé une hyperleucocytose. Courmont et Lesieur [3] ont observé l'hyperleucocytose avec polynucléose considérable (98 p. 100) dans la rage de l'homme et des animaux.

Grippe. — Friedreich [4], Kollmann [5], Chantemesse [6], Laveran, Maillart [7] ont signalé l'hyperleucocytose dans la grippe. Rieder [8],

[1] Loeper. La formule leucocytaire des infections et intoxications. *Arch. de parasitologie*, 1er février 1903.

[2] Friedrich. *Schmidt's Jahrbücher*, 1869.

[3] Courmont et Lesieur, *Soc. de Biologie*, 16 févr. 1901; et *Journ. de physiol. et de path. gén.* juillet 1901.

[4] Friedreich. *Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundamte*, 1890.

[5] Kollmann. *Berl. klin. Woch.*, 1890.

[6] Chantemesse. *Bull. médical*, 1898, p. 85; — Laveran. *Ibid.*

[7] Maillart. Thèse Genève, 1891.

[8] Rieder. *Münch. med. Woch.*, 1892, n° 19.

Cabot, ont vu que la leucocytose manquait le plus souvent, ou bien était très faible, en l'absence de complications. Stiénon [1] a constaté une hyperleucocytose polynucléaire. La polynucléose est d'autant plus marquée que les complications pulmonaires, pleurales, otiques, sont plus accentuées et à tendance plus suppurative. Au bout de quelques jours, une mononucléose succède à la polynucléose.

Cette formule n'est pas constante. Certaines grippes adynamiques, typhoïdes, présentent une réaction sanguine très faible, une leucocytose légère, une polynucléose peu marquée, une lymphocytose précoce.

Choléra. — Le choléra s'accompagne, en général, d'une hyperleucocytose (Virchow, Okladnych, Biernacki [2]).

Le nombre des leucocytes est d'autant plus élévé que le cas est plus grave et plus rapide ; il peut atteindre 40 000 à 60 000. L'hyperleucocytose est précoce, se montre dès la 12e heure ; son maximum s'observe à la phase algide ; puis elle diminue à la phase de réaction ; elle persiste pendant six jours. Quand le choléra est mortel, l'hyperleucocytose ne diminue pas et peut même aller crescendo jusqu'à la mort.

Il s'agirait, suivant ces auteurs, d'une polynucléose ; les éosinophiles diparaissent du sang.

L. Rogers [3] a observé dans le choléra asiatique une hyperleucocytose, variant de 13 500 à 51 000 ; d'après lui, le nombre des polynucléaires varie de 64 à 88 p. 100, celui des éosinophiles de 0,2 à 1,8 p. 100.

Gastro-entérite des enfants. — On a signalé plusieurs fois une forte leucocytose ; dans deux cas de choléra infantile, rapportés par Weiss, il y avait une lymphocytose rappelant la leucémie lymphatique ; dans d'autres cas, les auteurs parlent de lymphocytose, mais ils ne tiennent pas compte de ce que la formule leucocytaire des enfants est caractérisée par un excès des mononucléaires sur les polynucléaires.

[1] Stiénon. *Ann. de la soc. des sc. méd. de Bruxelles*, 1896.
[2] Biernacki. *Deut. med. Woch.*, 1895, p. 795, n° 48.
[3] L. Rogers. *The Lancet*, 6 sept. 1902, p. 659.

Peste. — Aoyama[1] aurait trouvé une hyperleucocytose considérable, variant de 110 000 à 200 000, dans 3 cas aigus. Les leucocytes polynucléaires étaient surtout augmentés ; les éosinophiles faisaient défaut.

La Commission autrichienne de la peste[2] a indiqué seulement une hyperleucocytose modérée dans la majorité des cas.

Tétanos. — Loeper, dans trois cas de tétanos humain, dont un mortel, a trouvé la réaction sanguine nulle au troisième jour ; la leucocytose paraît donc être de très courte durée.

Cabot, dans un cas mortel traité par l'antitoxine, a trouvé 12 000 leucocytes et une persistance des éosinophiles.

Chatenay a observé un hyperleucocytose avec polynucléose dans quelques cas d'intoxication tétanique expérimentale.

Charbon. — Dans un cas d'infection charbonneuse mortelle en sept jours, Chauffard et Boidin[3] ont observé une hyperleucocytose progressive jusqu'à la mort ; le chiffre des leucocytes, de 10 000 au 4e jour, s'est élevé à 50 000 le 6e jour. Le chiffre des leucocytes polynucléaires, normal au début, a été en augmentant progressivement, de 79 p. 100 à 92 p. 100 ; les éosinophiles qui existaient au 4e jour ont disparu dans la suite.

Morve. — Dans un cas de morve humaine, Gabrielidès et Remlinger[4] ont trouvé une hyperleucocytose avec polynucléose (16 000 leucocytes, 85 p. 100 de polynucléaires).

Cabot, dans un cas mortel de morve aiguë, a compté de 11 600 à 13 600 leucocytes.

B. — MALADIES S'ACCOMPAGNANT D'HYPERLEUCOCYTOSE AVEC MONONUCLÉOSE

Coqueluche. — L'*hyperleucocytose* a été signalée dans la coqueluche (Fröhlich, Meunier[5], Carrière)[6] ; le chiffre des leucocytes

[1] Aoyama. *Mitth. a. d. kaiserl. Japon. Univers.*, 1895, t. III, nº 2
[2] *Wiener klin. Woch.*, 1897, p. 465.
[3] Chauffard et Boidin. *Soc. méd. des Hôp.*, 23 juillet 1903.
[4] Gabriélidès et Remlinger. *Soc. de biologie*, 18 oct. 1902.
[5] Meunier. *Arch. de Médecine des enfants*, avril 1898.
[6] Carrière. *Soc. de Biologie*, 1er février 1902.

varie de 15 000 à 51 000 ; il est en moyenne de 28 000. L'hyperleucocytose est précoce, apparaît à la période catarrhale, atteint son maximum à la période convulsive. Elle est surtout intense chez les enfants très jeunes. Les complications la modifient peu.

Pour Carrière, la coqueluche est caractérisée par une *polynucléose* très marquée, atteignant son maximum à la période de bronchite (85 p. 100 de leucocytes polynucléaires), persistant à la période d'état (80 à 85 p. 100), diminuant à la convalescence (70 p. 100), et s'accompagnant alors d'une éosinophilie, qui peut aller jusqu'à 12 et 15 p. 100. Les complications augmentent la leucocytose ; les coqueluches graves s'accompagnent d'une leucocytose peu marquée.

Cette formule servirait à distinguer la coqueluche de l'adénopathie trachéobronchique, où la leucocytose est faible ou absente, ne dépasse jamais 15 000, et est toujours caractérisée par une mononucléose.

Pour Meunier, au contraire, la coqueluche est caractérisée par une *lymphocytose ;* d'après lui, un coqueluchon de 3 ans aurait la formule hémoleucocytaire suivante :

Lymphocytes petits et gros	53,8	p. 100
Polynucléaires	39	—
Formes intermédiaires	6,4	—
Eosinophiles	0,8	—

Tandis qu'un enfant sain du même âge aurait :

Lymphocytes	39	p. 100
Polynucléaires	54	—
Formes intermédiaires	6	—
Eosinophiles	1	—

Mais si l'on se rapporte aux chiffres que nous avons indiqués pour la proportion des diverses formes de leucocytes dans le sang des enfants, on voit qu'une lymphocytose caractérisée par 53,8 p. 100 de lymphocytes est faible, puisqu'à cet âge le chiffre total des leucocytes mononucléaires atteint 50 p. 100 dans les conditions physiologiques.

Il nous a paru d'ailleurs que la mononucléose était bien la formule de la coqueluche, et qu'elle était même plus accentuée que ne l'avait indiqué Meunier.

Dans deux cas, M. Labbé et Pépin ont trouvé, chez des nourrissons de 5 à 10 mois atteints de coqueluche fébrile, même compliquée de congestion pulmonaire, au 3e septénaire, une véritable mononucléose. Les polynucléaires n'atteignaient que 17 à 19 p. 100; dans l'un des cas, il y avait 5 p. 100 d'éosinophiles.

De nouvelles observations de Pépin, il résulterait que la formule leucocytaire oscille, à la période convulsive de la coqueluche, autour des chiffres normaux et que la mononucléose peut être légère ou absente.

Oreillons. — Turck a vu, dans un cas d'oreillons, une hyperleucocytose, avec polynucléose et proportion assez forte d'éosinophiles.

D'après Sacquépée[1], les oreillons sans orchite s'accompagnent d'ordinaire d'une *hyperleucocytose* modérée (8 à 13000). L'augmentation des globules blancs porte surtout sur les mononucléaires (lymphocytes et formes moyennes), dont le pourcentage s'élève à 50 ou 60 p. 100; il y a *mononucléose*. Le chiffre des polynucléaires peut même s'abaisser d'une façon considérable, jusqu'à 16 p. 100.

L'apparition d'une orchite au cours des oreillons change la formule préexistante; elle augmente le nombre des polynucléaires d'une façon considérable, de sorte que la mononucléose fait place à une légère polynucléose ou à un équilibre normal (64 à 72 p. 100 de polynucléaires).

Krestnikow[2] est arrivé à des conclusions analogues à celles de Sacquépée; il admet aussi l'hyperleucocytose mononucléaire à la période d'état des oreillons, et l'hyperleucocytose polynucléaire au début de l'orchite ourlienne. D'après lui, les modifications de la leucocytose précèdent de deux à trois jours l'apparition des manifestations ourliennes nouvelles ou de l'orchite et permettent de prévoir la marche de la maladie.

Variole. — Dans la variole, on observe généralement une *hyperleucocytose* (Verstræten, Brouardel, Hayem, Pick, Golgi, Halla,

[1] SACQUÉPÉE. Formule hémoleucocytaire, *Arch. de méd. expériment.*, pour 1902.
[2] KRESTNIKOW. Thèse de Saint-Pétersbourg, 1902.

Pée)[1]. Le degré en est très variable; les chiffres extrêmes vont de 6 000 à 35 000 leucocytes. L'hyperleucocytose peut apparaître dès le début; elle est surtout intense au moment de la vésiculation; elle reste alors stationnaire, puis augmente ou diminue légèrement au moment de la pustulation. Elle est moins intense, mais existe néanmoins, dans les formes hémorragiques.

Dans des mémoires parus presque simultanément, J. Courmont et Montagard [2] ont montré que la leucocytose de la variole était, avant tout, une *mononucléose* ; Emile Weil [3] a donné la formule hémoleucocytaire précise du sang des varioleux.

Les mononucléaires représentent 58 à 60 p. 100 des leucocytes : ce sont de grands mononucléaires (4 à 6 p. 100), des moyens mononucléaires (45 p. 100), des lymphocytes (0,5 p. 100), et, ce qui est surtout caractéristique (E. Weil), des variétés qui n'existent pas dans le sang normal, telles que les *cellules de Türck*, les *plasmazellen*, et *mononucléaires à granulations neutrophiles* (2 p. 100), *à granulations éosinophiles* (1 p. 100), à *granulations basophiles* (0,5 p. 100).

Les polynucléaires à granulations neutrophiles sont diminués en proportion normale et relative (40 p. 100), les polynucléaires éosinophiles (1 à 2 p. 100) et basophiles (0,5 p. 100), sont en proportion normale (V. Pl. IV).

Cette formule s'est montrée constante dans 17 cas de *varioloïde* étudiés par Weil. Elle est constituée dès l'apparition de l'éruption ; même auparavant, au moment du rash, on pourrait déjà constater des formes anormales dans le sang; mais à cette période de la maladie, la diminution des polynucléaires n'est pas aussi marquée que dans la suite; quelquefois même il y a au début une véritable polynucléose.

Les formes anormales persistent longtemps, jusqu'à la chute des croûtes, et même parfois jusqu'au quarantième jour de la maladie.

[1] Verstræten. *Bull. de l'Acad. royale de Belgique*, 1875; — Brouardel. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1879 ; — Pick. *Arch. f. Dermatol. und Syphilis*, 1898; — Golgi. *Rivesta clinica di Bologna*, 1873, p. 238 ; — Halla. *Zeit. fur Heilkunde*, 1883, p. 198; — Pée. Thèse Berlin, 1890.

[2] J. Courmont et Montagard. *Soc. de Biologie*, 16 juin 1900; et *Journal de physiologie et pathologie générale*, 1900.

[3] E. Weil. *Soc. de Biologie*, 23 juin 1900; et Thèse Paris, 1901.

Dans la *variole suppurée*, la formule est la même; elle apparaît dès le début, au moment du rash, et est absolument réalisée au moment de la période de suppuration. Il n'y a pas, le plus souvent, de polynucléose, ce qui cadre, d'après M. Weil, avec ce fait que la suppuration fait partie intégrale du processus éruptif, lequel est fonction de l'infection variolique et non d'infection secondaire.

Dans la *variole hémorragique*, la mononucléose est aussi importante que dans les autres formes ; mais les leucocytes mononucléaires granuleux, en particulier les neutrophiles, sont plus abondants; leur pourcentage peut s'élever à 10 et à 24 p. 100; les polynucléaires subissent une diminution considérable. Des hématies nucléées apparaissent en très grand nombre, suivant Golgi; en très petit nombre, suivant Weil.

Les complications infectieuses qui surviennent à la période d'état ne modifient guère la formule leucocytaire, tandis que celles de la convalescence la changent considérablement, puisqu'elles déterminent souvent de la leucocytose et de la polynucléose.

Dans la variole, le retour du sang à l'état normal se fait lentement et les modifications apportées à la formule sanguine par l'infection persistent, très accusées, jusqu'à la chute des croûtes, au quarantième jour et au-delà. Les myélocytes granuleux disparaissent d'abord. tandis que diminuent les grands et moyens mononucléaires; les cellules de Türck ne s'effacent que plus tard; en même temps, les lymphocytes et les polynucléaires augmentent, et les éosinophiles, qui n'avaient jamais disparu dans le cours de la maladie, subissent un accroissement.

Varicelle. — Dans la varicelle, il n'y a pas de règle fixe pour le nombre des leucocytes; souvent celui-ci n'est pas augmenté; quelquefois il y a légère leucocytose ou, au contraire, hypoleucocytose (Nobécourt et Merklen)[1].

On observe le plus souvent une hypopolynucléose; mais cette formule est inconstante ; le nombre des mononucléaires non granuleux varie en sens inverse de celui des polynucléaires; les éosinophiles sont constamment diminués ; enfin 5 fois sur 15, il y a des myélo-

[1] Nobécourt et Merklen. *Journal de physiologie et pathologie générale*, 1901, p. 428.

cytes neutrophiles dans la proportion de 1 à 3,5 p. 100; dans un cas, Nobécourt et Merklen en ont vu 12,5 p. 100.

Engel a vu une polynucléose avec disparition des éosinophiles au moment de la pustulose ; trois jours plus tard, il y avait au concontraire mononucléose et éosinophilie (16 p. 100).

Vaccine. — La formule du sang dans la vaccine de l'homme et des animaux a été étudiée par Roger et Weil, Enriquez et Sicard [1], J. Courmont et Montagard [2] qui la considèrent comme analogue à celle de la variole.

Sobotka [3] a observé le sang des enfants vaccinés et a vu que l'hyperleucocytose est constante, débute au 3e ou au 4e jour, et diminue ensuite graduellement jusqu'au 7e ou 8e jour, pour tomber même souvent au-dessous du chiffre normal. Du 11e au 12e jour, une hyperleucocytose secondaire apparaît, durant 2 à 6 jours, en rapport avec l'activité du virus et le nombre des pustules. La première leucocytose porte le nombre des globules blancs de 12 000 à 23 000 ; la seconde de 10 000 à 17 500 ; à la période intermédiaire ils tombent à 3 500. Dans les cas non compliqués, la leucopénie correspond ordinairement au maximum de la température, et la leucocytose précède de plusieurs jours les manifestations locales et générales de la vaccine.

Dominici [4], étudiant la vaccine expérimentale du lapin, a vu se succéder une phase de polynucléose peu marquée du 3e au 7e jour, et une phase de mononucléose qui apparaît au septième jour quand l'immunité est acquise.

Clavelée. — Bosc [5] a étudié la formule leucocytaire dans la clavelée ou variole ovine ; dès le troisième jour après l'inoculation, le nombre des mononucléaires augmente d'une façon progressive dans le sang jusqu'au neuvième jour ; les mononucléaires sont surtout des moyens et des grands, les lymphocytes sont en petit nombre (mononucléaires 71 à 83, polynucléaires 21 à 17 p. 100).

[1] Enriquez et Sicard. *Soc. de biologie*, 1er déc. 1900.
[2] J. Courmont et Montagard. *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, 15 janv. 1901.
[3] Sobotka. *Zeit f. Heilkunde*, t. XIV, p. 411
[4] Dominici. *Soc. de biologie*, juin 1901.
[5] F.-J. Bosc. Formule leucocytaire de la clavelée. *Soc. de biologie*, 6 déc. 1902.

Après le 9e jour, les polynucléaires augmentent, tandis que les mononucléaires diminuent et une polynucléose se produit (65 à 80 p. 100) ; la polynucléose correspond au ramollissement de la pustule.

Pendant la période de mononucléose, la pustule est le siège d'une prolifération épithéliale ; pendant la polynucléose, des polynucléaires font leur apparition dans le liquide de la pustule.

C. — MALADIES S'ACCOMPAGNANT D'HYPOLEUCOCYTOSE

Fièvre typhoïde. — Dans la fièvre typhoïde, on s'entend à considérer qu'il y a en général *leucopénie.* Hayem, Limbeck, Rieder, Kohler[1], Giudiceandrea[2] ont vu le nombre des globules blancs tomber à 2 000 et même à 1 000. Sur 491 cas, Cabot a vu le nombre des leucocytes 7 fois inférieur à 2 000 et 40 fois inférieur à 3 000. D'après Chantemesse et Millet[3], à la période d'état de la fièvre typhoïde, il n'y a jamais d'hyperleucocytose ; l'hypoleucocytose. légère dans le cours de la première semaine, va en s'accentuant les jours suivants et persiste longtemps pendant la convalescence .

Le *nombre des leucocytes* varie avec les *périodes de la maladie.* De l'ensemble des travaux publiés sur ce sujet, Ewing conclut que : 1° dans la première semaine, le nombre des leucocytes reste à peu près normal ; parfois, dans les cas où il y a une angine, une bronchite, une diarrhée intense, il est légèrement augmenté, et l'augmentation porte sur les polynucléaires ; Klein et Aporti considèrent cette hyperleucocytose initiale comme fréquente ; Ewing l'a observé plusieurs fois ;

2° Dans la deuxième semaine, il y a, en général, une hypoleucocytose, due principalement à la diminution des polynucléaires ;

3° Dans les troisième et quatrième semaines, le nombre des leucocytes continue à diminuer ; puis après avoir atteint un minimum, les leucocytes augmentent peu à peu. Le minimum du nombre des leucocytes est généralement atteint à la période d'acmé de la maladie, au cours du 3e ou 4e septenaire ; parfois cependant il se montre au cours de la 2e semaine, ou même dans la convalescence.

1 Kohler. *Deut. Arch. f. klin. med.*, Bd LX, p. 221.
2 Giudiceandrea. *Il policlinico*, 1903, t. X, fasc. VI, p. 237.
3 Chantemesse et Millet. *Traité de médecine*, 2e édition, t. II, art. *Fièvre typhoïde.*

La *formule leucocytaire* varie avec l'*époque de la maladie*.

1° Au début, durant les 7 à 12 premiers jours, Stiénon[1], Chantemesse et Millet, Courmont et Barbaroux[2] signalent une augmentation relative et absolue du nombre des leucocytes polynucléaires (75 à 85 p. 100), parfois même jusqu'à 90 p. 100 suivant Stiénon. Ceux-ci, malgré l'hypoleucocytose, sont plus nombreux dans 1 mmc. de sang qu'à l'état normal, l'hypoleucocytose tenant à la diminution du nombre des lymphocytes et à l'absence complète d'éosinophiles.

Par contre, Higley[3] admet que la proportion des polynucléaires est déjà diminuée au cours de la première semaine ; il a vu leur chiffre varier de 49,1 à 35,5 p. 100, en moyenne 39,4 p. 100.

2° Plus tard, la formule est inverse. Dans la seconde période de la maladie, alors que la leucopénie persiste, il y a hypopolynucléose (60 p. 100 et même 35 p. 100) ; les lymphocytes restent peu nombreux ; les éosinophiles sont absents ou très rares ; Picchi et Pieraccini admettent que les éosinophiles ne disparaissent pas complètement dans les cas bénins ; seuls, les grands mononucléaires ont augmenté de nombre.

3° Au début de la convalescence, l'hypopolynucléose persiste ; les grands mononucléaires atteignent 20 à 30 p. 100 ; les lymphocytes et les formes intermédiaires se montrent assez nombreux ; les éosinophiles reparaissent la veille ou l'avant-veille du jour où la température revient à la normale.

4° Pendant la convalescence, on assiste à l'augmentation du chiffre des leucocytes polynucléaires et des éosinophiles. Dans les formes graves, la guérison complète du sang ne s'obtient que très lentement et le chiffre des lymphocytes peut l'emporter pendant longtemps encore sur celui des polynucléaires.

D'après Ewing, la leucocytose subit l'évolution suivante :

Durant la première semaine de la fièvre typhoïde, les leucocytes polynucléaires et mononucléaires conservent à peu près leurs proportions normales. A partir de la fin de la première semaine, il y a augmentation progressive des lymphocytes et diminution des poly-

1 Stiénon. *Ann. de la soc. royale des sc. med. et nat.*, Bruxelles, 1896, p. 185.

2 Courmont et Barbaroux. *Journal de physiologie et pathologie générale*, juillet 1900.

3 Higley. *Proced. of the N. York path. Soc.*, avril 1903.

nucléaires. Après trois, quatre semaines, ou plus, les lymphocytes dépassent même le chiffre absolu qu'ils ont dans le sang normal ; il y a hypermononucléose vraie.

En général, les mononucléaires ne tombent pas au-dessous de 30 p. 100 ; à certaines périodes, leur pourcentage peut atteindre 40-60 p. 100. La proportion des petits lymphocytes est souvent considérable. Dans un cas de Ewing, il y avait une lymphocytose très marquée ; le sang ressemblait à celui de la leucémie lymphatique, et cet état était en rapport avec une hypertrophie énorme des folli-

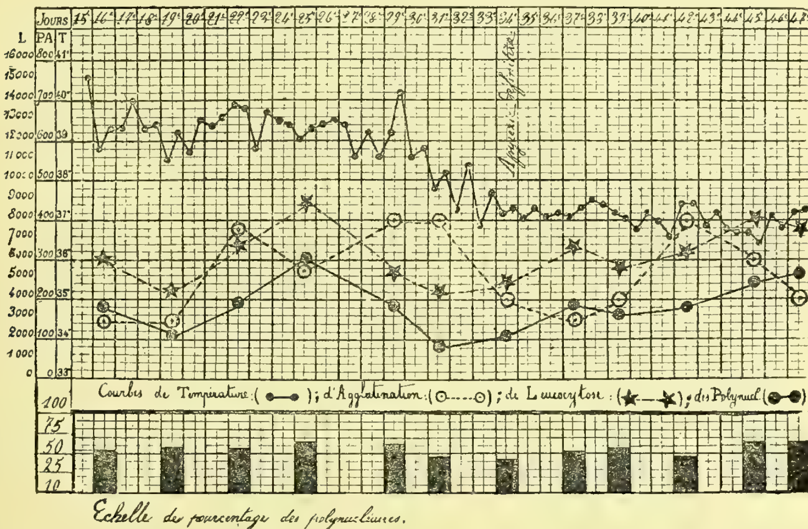


Fig. 85. — Fièvre typhoïde bénigne (P. Courmont et Barbaroux).

cules clos de l'intestin. Inversement, les polynucléaires diminuent peu à peu ; leur taux s'abaisse souvent à 50 p. 100, parfois même plus bas (35 p. 100, Jez ; 20 p. 100, Klein).

La lymphocytose atteint souvent son maximum au début de la convalescence ; elle persiste longtemps ; Ouskow a vu que l'équilibre normal ne se rétablissait guère avant la 10e ou la 11e semaine. Nœgeli a même décrit le développement d'une lymphocytose durant la convalescence, surtout marquée chez les enfants.

Les éosinophiles diminuent ou disparaissent complètement pendant la période d'état. Ils reparaissent une huitaine de jours avant la défervescence suivant Nœgeli, atteignent leur chiffre normal vers le

COURBES DES LEUCOCYTES ET DES POLYNUCLÉAIRES.

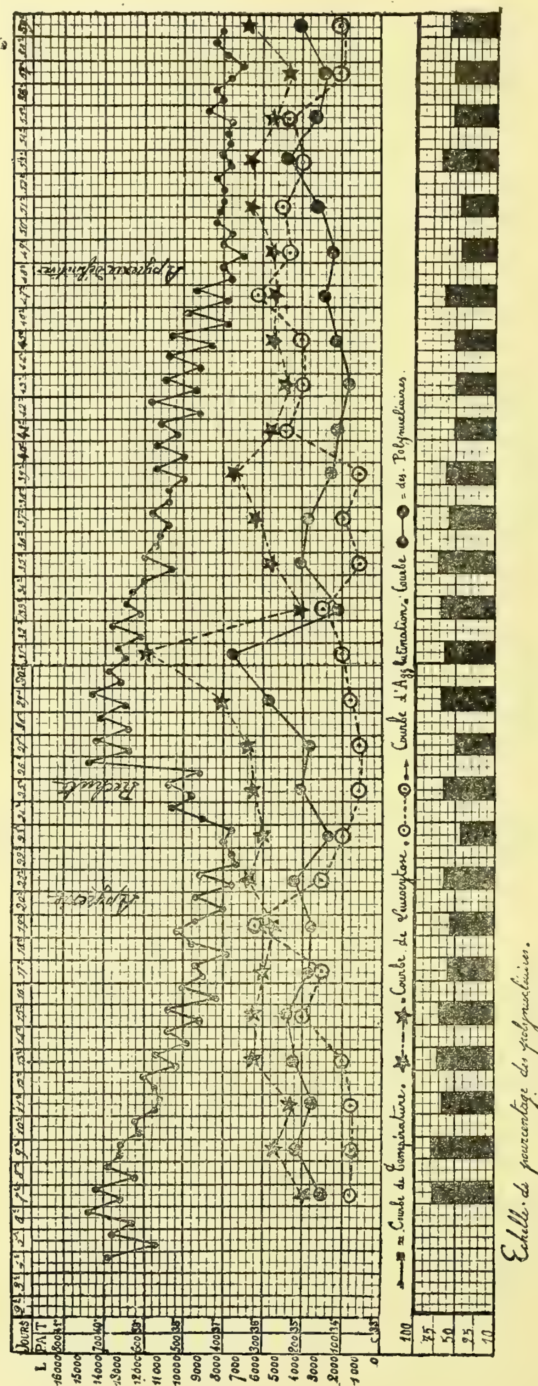


Fig. 86. — Fièvre typhoïde bénigne suivie de rechute grave (P. Courmont et Barbaroux).

Courbe montrant les rapports de la leucocytose et de la polynucléose, avec la fièvre et le degré de l'agglutination.

14e jour après la défervescence, et le dépassent ensuite. Aporti aurait vu dans un cas 18 p. 100 d'éosinophiles au moment du stade amphibole, mais en général la proportion des éosinophiles n'est pas très considérable. Pour Picchi et Pieraccini[1], l'absence ou la présence d'éosinophiles permettrait de faire le pronostic de la dothiénentérie : dans les formes graves, les éosinophiles sont toujours absents, tandis que dans les cas bénins, ils ne disparaissent pas complètement.

On trouve souvent des leucocytes altérés dans le sang.

Complications. — Les complications survenant au cours de la fièvre typhoïde modifient habituellement la formule leucocytaire.

La *perforation intestinale* s'accompagne, suivant Russell[2], d'une hyperleucocytose presque constante : celle-ci apparaît, en général, de bonne heure, mais elle peut cependant n'être réellement appréciable qu'à la période de péritonite généralisée et de collapsus. Dans certains cas, on n'observe qu'une polynucléose sans hyperleucocytose ; dans d'autres encore, toute réaction leucocytaire fait défaut.

Suivant Cushing[3], l'hyperleucocytose due à la perforation intestinale apparaît d'une façon très précoce, à la phase qui précède immédiatement l'accident. Cabot, Blake et Hubbard[4] admettent que l'hyperleucocytose accompagne souvent la perforation intestinale et peut servir à la diagnostiquer.

Les complications comme la *pneumonie*, la *bronchite* intense, les *suppurations*, les *hémorragies*, l'extension des ulcérations intestinales se traduisant par une *diarrhée* abondante, produisent, en général, une hyperleucocytose. Cependant, il n'en est pas toujours ainsi ; on peut voir, dans ces conditions, le nombre des leucocytes rester constant, parfois même subir une réduction ; Kohler a cité un cas où l'apparition de la pneumonie fit baisser le chiffre des leucocytes de 2 600 à 1 000.

Suivant Launois et Loeper[5], les complications qui, comme les pneumonies, sont dues à une infection surajoutée, s'accompagnent

[1] Picchi et Pieraccini. *Lo Sperimentale*, LV, 1.
[2] Russell. *Boston med. a. surgical Journal*, 18 avril 1901.
[3] Cushing. *Arch. gén. de méd.*, janvier 1901.
[4] Cabot, Blake et Hubbard. *Annals of surgery*, 1901.
[5] Launois et Loeper. *Soc. méd. des hôpitaux*, 25 mai 1900.

d'une polynucléose ; celles qui relèvent du germe typhique lui-même s'accompagnent aussi d'une polynucléose lorsqu'elles apparaissent pendant la convalescence, comme l'ostéomyélite ; elles troublent peu la formule, quand elles se montrent, au contraire, dans le cours de la maladie, comme l'orchite typhoïdique. Pourtant le pus des ostéomyélites et des orchites à bacilles d'Eberth est plus riche en mononucléaires que le pus normal.

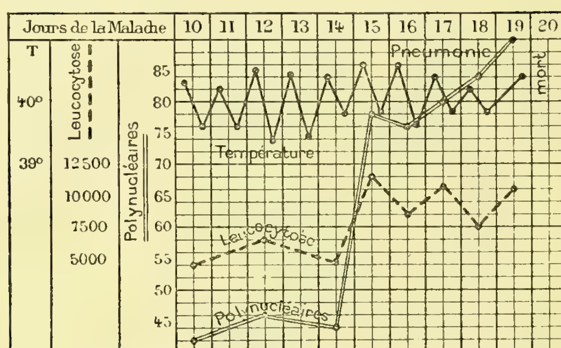


Fig. 87. — Fièvre typhoïde compliquée de pneumonie (Loeper).

La *forme* de la maladie a une influence sur la formule hémoleucocytaire. Achard et Loeper ont observé une formule myéloïde du sang (myélocytes et hématies nucléées) dans un cas de fièvre typhoïde hémorragique.

L'*état de la rate*, le *degré d'hyperthermie* n'influencent pas la formule. De même, il n'y a pas de rapport entre le degré de la leucocytose et la *réaction agglutinante* [1].

Action du traitement. — Les *bains froids* amènent une augmentation de la leucocytose, qui serait due à la stase des leucocytes dans les capillaires périphériques. Dans 20 cas, Thayer a trouvé une augmentation moyenne de 5 346 leucocytes, avec un maximum de 17 000. Cette hyperleucocytose disparaît quand la circulation périphérique reprend son activité.

Infection typhique expérimentale. — Dominici [2] a étudié expérimentalement l'infection éberthienne chez le lapin, et, distingué quatre phases dans la réaction leucocytaire : 1° hypoleucocytose

[1] P. Courmont. *Journal de physiol. et de pathol. générales,* juillet 1900, p. 593.
[2] Dominici. *Soc. de Biologie*, 1899.

immédiate et de courte durée ; 2° polynucléose déjà très nette 24 heures après l'inoculation ; 3° mononucléose ; 4° éosinophilie et retour à la normale.

Bohland a constaté que les cultures ou les toxines du bacille yphique, aussi bien que le sérum des typhiques, injectés dans la tcirculation, provoquent chez les animaux une diminution du nombre des leucocytes.

Nœgeli pense que la toxine typhique influence spécialement l'hématopoïèse, car il a vu dans la moelle des os des typhiques les leucocytes à grains neutrophiles, souches des polynucléaires, diminués relativement aux leucocytes non granuleux, souches des mononucléaires.

Typhus. — Dans 4 cas, Ewing a trouvé de 5 000 à 9 000 globules blancs. Tumas ayant suivi un cas fatal durant 3 semaines, a vu les leucocytes tomber de 9 600 à 1 600.

Malaria. — Dans la malaria, il y a, d'une façon générale, *leucopénie* pendant les accès et entre les accès, comme l'ont montré Türck, Kelsch [1], Bastianelli [2], Vincent [3]. Suivant Rogers [4], la diminution du nombre des leucocytes est en rapport avec le degré de l'anémie : quand celle-ci est très intense, le nombre des leucocytes peut s'abaisser au-dessous de 2000 et même de 1 000 par millimètre cube.

Il semble cependant, d'après les recherches de Vincent, qu'il se produise brusquement, au début de l'accès et pendant la période de frisson, une hyperleucocytose, parfois considérable, bientôt suivie d'un abaissement très marqué du nombre des leucocytes ; même à la période de leucocytose initiale, il y a, d'après Vincent et Bastianelli, augmentation notable du chiffre des lymphocytes, et à un degré moindre, des éosinophiles et des grands mononucléaires. Un peu plus tard (un quart d'heure ou une heure après), les lymphocytes persistent, les leucocytes éosinophiles redescendent à la normale, les grands leucocytes mononucléaires deviennent rares ; mais jamais il n'y a d'augmentation des leucocytes polynucléaires pendant la période de chaleur ou à la fin de l'accès.

[1] Kelsch. *Arch. de physiol. normale et path.*, 1876, 2e série, III, p. 490.
[2] Bastianelli. *R. Accad. med. di Roma*, 1892.
[3] Vincent. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 890.
[4] Rogers. *Brit. med. Journal*, 5 avril 1902.

Stephen et Christophers [1], Rogers, Pœch [2] admettent dans la malaria une augmentation considérable des grands leucocytes mononucléaires, dont la proportion, surtout forte après les accès, varie de 11 à 29 p. 100. Cette mononucléose spéciale est, pour eux, tout à fait caractéristique du paludisme. La diminution des polynucléaires et l'augmentation des lymphocytes sont d'autant plus marquées que l'anémie est plus intense. Dans les cas graves, Cabot, Rogers ont vu des myélocytes dans le sang, au nombre de 1 à 5 p. 100.

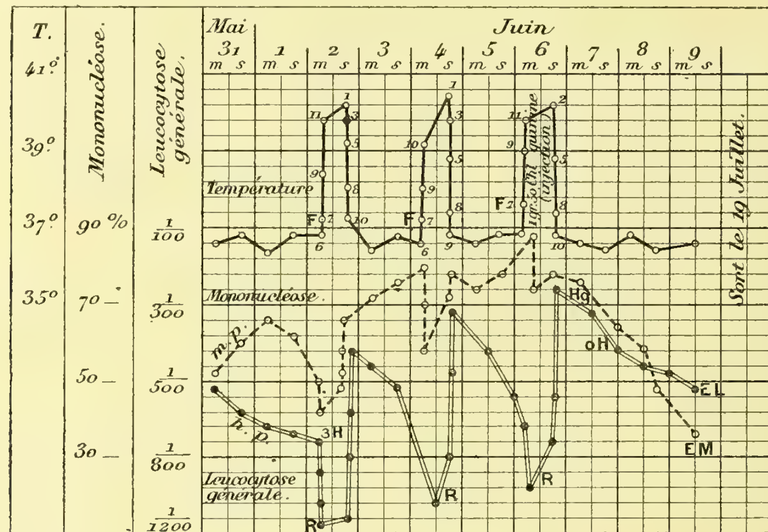


Fig. 88. — Paludisme Type tierce (Billet).

D'après Türck, l'hyperlymphocytose ne serait pas la règle à toutes les phases de la maladie ; il signale, pendant l'accès aigu, l'augmentation du nombre des polynucléaires ; ceux-ci seraient diminués de nombre entre les accès, et l'on verrait alors les lymphocytes augmenter. Toutefois, dans les accès très légers, les gros mononucléaires et les formes de transition présenteraient à toutes les phases un pourcentage élevé, et seraient diminués seulement pendant le frisson. Billings admet aussi l'existence d'une polynucléose au début de l'accès ; elle peut atteindre 80 p. 100. Pœch signale

[1] Stephen et Cristophers. *R. Societys Malaria commettee reports*, 1901, 5e série.

[2] R. Poech. Ub. d. Verhalt. d. weiss. Blutkörperchen bei Malaria *.Zeit. f. Hygiène*, 6 mars 1903, t. XLII, p. 563.

également une hyperleucocytose polynucléaire passagère au début de l'accès, dans les fièvres tierce et quarte.

Billet [1] a étudié d'une façon très précise la formule hémoleucocytaire du paludisme et ses rapports avec l'évolution de l'hématozoaire et avec le traitement quinique ou arsenical ; ses examens de sang sont au nombre de 1803. D'après lui, la formule hémoleucocytaire du paludisme est toujours identique à elle-même, quelle que soit la nature ou la gravité de l'accès intermittent (type quotidien, tierce, quarte, ou subcontinu). Elle consiste :

1° En une hypoleucocytose prémonitoire qui débute, en général, deux ou trois jours avant l'accès, avant même l'apparition des hématozoaires dans le sang. Le nombre des leucocytes diminue progressivement et, par rapport aux globules rouges, tombe de $\frac{1}{500}$ à $\frac{1}{800}$; la diminution, d'abord lente, devient rapide quand les premiers hématozoaires apparaissent dans le sang, et atteint son apogée à la phase de frisson, moment où les hématozoaires, ayant acquis leur maximum de développement, vont se reproduire par voie endogène ou asexuée et se présentent sous forme de corps en rosace. A cette période, le taux leucocytaire s'abaisse à $\frac{1}{900}$ et même exceptionnellement jusqu'à $\frac{1}{1860}$; le nombre des leucocytes tombe au-dessous de 3 000 et même de 2 000.

2° A cette première phase d'hypoleucocytose progressive, succède une seconde phase, pendant laquelle le nombre des leucocytes augmente progressivement ; cette phase débute pendant le stade de frisson, se poursuit pendant les stades de chaleur et de sueur, et se termine par une hyperleucocytose manifeste à la fin de l'accès, ou même le lendemain, au début de l'accès suivant (dans le type quotidien).

L'hyperleucocytose atteint son apogée au moment où les hématozoaires, provenant de la segmentation des corps en rosace, se répandent dans le sang, sous forme de petits amibes, pour infecter de nouveaux globules. Le taux leucocytaire peut alors dépasser le chiffre normal, pour atteindre $\frac{1}{300}$ et même exceptionnellement $\frac{1}{100}$

[1] A. Billet. De la formule hémoleucocytaire dans le paludisme. *XIIIe Congrès internat. de médecine,* section de médecine et chirurgie militaire, Paris, 1er août 1900 ; et *Bulletin médical de l'Algérie,* 1901.

et $\frac{1}{90}$; le nombre des leucocytes est alors de 12 000 à 20 000 et même exceptionnellement 25 000 à 30 000.

Cette hyperleucocytose n'a qu'une durée éphémère, ainsi que Laveran l'avait déjà indiqué, et de nouveau, le chiffre des leucocytes s'abaisse progressivement et tombe au-dessous de la normale ; ce minimum est atteint à la période la plus rapprochée de la phase de frisson d'un nouvel accès.

Dans le type quotidien et subcontinu, le retour à l'hypoleucocytose extrême se produit en 24 heures, dans le type tierce, en 48 heures ; dans le type quarte, en 72 heures ; Après la phase de frisson, le nombre des leucocytes augmente de nouveau, et l'hyperleucocytose extrême se manifeste à la fin de l'accès ou le lendemain. Le cycle continue pendant toute la période des accès.

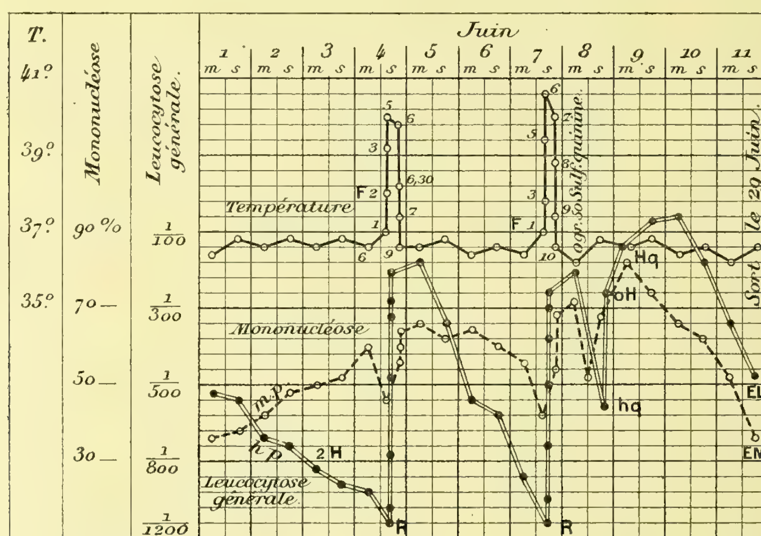


Fig. 89. — Paludisme Type quarte (Billet).

Même en l'absence de tout traitement, l'équilibre leucocytaire normal se rétablit peu à peu, quand les accès ont cessé et que les hématozoaires ont disparu du sang.

La leucocytose du paludisme est toujours une *mononucléose*. Lorsqu'il y a exceptionnellement polynucléose, on peut affirmer qu'il existe une complication infectieuse intercurrente (pneumonie,

pleurésie, typho ou colibacillose, etc.) Elle est caractérisée, avant tout, par la prédominance des *lymphocytes*.

Cependant les grands mononucléaires sont aussi très abondants, ainsi que Stephen et Christophers[1] l'avaient déjà constaté. Suivant Billet, le chiffre des grands mononucléaires, qui est de 1 à 2 p. 100 à l'état normal, varie entre 5 à 10 p. 100 à la période fébrile, et s'élève rapidement, à la période apyrétique, pour atteindre parfois 25 à 30 p. 100. C'est dans les grands mononucléaires qu'on trouve des inclusions de pigment mélanique provenant de la phagocytose des hématozoaires.

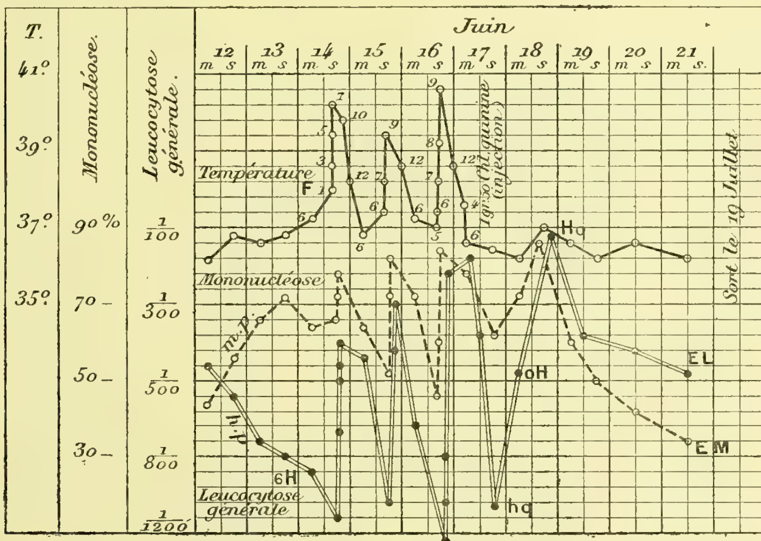


Fig. 90. — Paludisme. Type quotidien (Billet).

Les leucocytes polynucléaires neutrophiles sont les moins abondants dans le paludisme ; leur chiffre tombe à 40 et même 20 p. 100.

Les leucocytes polynucléaires éosinophiles disparaissent pendant toute la durée de la période fébrile ; à la période apyrétique, ils reparaissent et deviennent même plus nombreux qu'à l'état normal, pour atteindre parfois 10 et même 20 p. 100, lorsque la cachexie palustre se produit.

La courbe de la mononucléose suit presque identiquement celle

[1] Stephen et Christophers. *Roy. Soc. Reports to the malaria Committee*, 6 juil. 1900.

de la leucocytose générale : le chiffre des mononucléaires s'abaisse brusquement au stade de frisson (jusqu'à 40 p. 100), pour se relever ensuite et atteindre son apogée à la fin de l'accès ou au commencement de l'accès suivant (60 à 80 p. 100 et même au-delà) ; dans ce chiffre, les lymphocytes figurent pour 30 à 60 et même 70 p. 100 du chiffre total des leucocytes.

Il existe une hypomononucléose prémonitoire comme une hypoleucocytose, qui va en progressant jusqu'à l'apparition de l'accès. La mononucléose persiste non seulement pendant les accès, mais dans leur intervalle, pendant toute la durée de l'infection palustre.

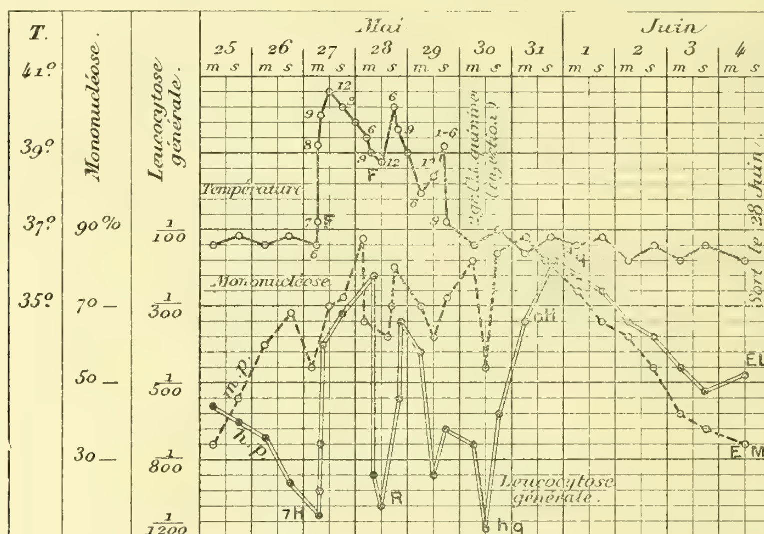


Fig. 91. — Paludisme. Type subcontinu (Billet).

Le *traitement* par la *quinine* exagère la formule hémoleucocytaire habituelle du paludisme. Il détermine :

1° Une hypoleucocytose se manifestant 3 à 5 heures après l'administration de quinine ;

2° Une hyperleucocytose survenant en général 10 à 12 heures après la prise de quinine et portant sur les mononucléaires. Elle est encore plus accentuée que l'hyperleucocytose habituelle ; le chiffre des leucocytes peut atteindre 30 000 à 35 000. La mononucléose est également très exagérée ; elle est en moyenne de 70 à 80 p. 100 et quelquefois de 90 p. 100.

L'hyperleucocytose quinique, contrairement à l'hyperleucocytose paludéenne ordinaire, se maintient tant que les hématozoaires persistent dans le sang et que l'on continue le traitement.

L'*arsenic* produit un effet analogue. Sous l'influence des injections d'arrhénal chez les paludéens, Billet a vu les leucocytes mononucléaires, et particulièrement les grands mononucléaires, augmenter rapidement dans le sang ; la mononucléose peut dépasser 68 p. 100, avec 28 p. 100 et plus de grands mononucléaires.

Dans les *accès graves de fièvre estivo-automnale*, beaucoup d'auteurs ont observé de la leucocytose (Kelsch, Babès et Georghiu[1], Ziemann[2], Burot et Legrand[3]). Kelsch, Ewing ont noté une lymphocytose.

Dans deux cas de *fièvre pernicieuse,* Bastianelli et Bignami ont trouvé une forte mononucléose et quelques myélocytes éosinophiles.

Bastianelli et Bignami ont vu souvent une leucocytose dans la *fièvre hémoglobinurique* et dans les cas compliqués de diarrhée grave. Cependant Plehn[4] n'a pas trouvé de leucocytose dans beaucoup des cas d'hémoglobinurie observés par lui. La leucocytose est en général faible, quelquefois elle fait défaut.

Dans le *paludisme chronique,* Kelsch a trouvé généralement une hypoleucocytose.

Dans beaucoup de cas de paludisme, on trouve les *cellules éosinophiles* augmentées dans les périodes d'apyrexie. Bastianelli et Bignami les ont vues par contre diminuer durant les paroxysmes et augmenter après.

Les *leucocytes chargés de pigment* existent dans la majorité des cas de paludisme, surtout dans les fièvres graves et anciennes ; on les trouve dans tous les cas mortels. Leur nombre est plus en rapport avec la sévérité des accès antérieurs qu'avec l'abondance du pigment déposé dans les organes. Ils sont surtout nombreux pendant et aussitôt après la période fébrile ; mais on les voit sou-

[1] Babès et Georghiu. *Arch. de médec. navale*, 1893.

[2] Ziemann. *Ub. Malaria u. andere Blutparasiten.* Flena. ischer, 1898 ; et *Centralbl. f. Bakt.*, 1897, n° 17 ; et *ibid.*, 1896, p. 653.

[3] Burot et Legrand. *Thérapeut. du paludisme.* Paris, Baillière, 1897.

[4] Plehn. Schwarzwasserfieber an der afrik. Westküste. *Deut. med. Woch.*, 1895, n° 25 ; et *Beitr. z. Kenntniss d. trop. Malaria;* Berlin, Hirschwald, 1896.

vent dans les cas apyrétiques, et quand les parasites ont disparu du sang.

Le pigment se trouve dans les cellules endothéliales, et surtout dans les leucocytes mononucléaires ; mais dans quelques cas, un grand nombre de polynucléaires même contiennent des formes diverses de parasites et du pigment. Quelquefois aussi on trouve dans le sang de grands macrophages renfermant des parasites à tous les stades de dégénération.

Les *substances contenues* dans les phagocytes sont nombreuses. Ce sont : 1° des parasites libres ou inclus dans des hématies ; 2° du pigment élaboré par les parasites, généralement en petites masses ; 3° de l'hématoïdine et de l'hémosidérine provenant de la destruction des hématies ; 4° des hématies intactes ou altérées ; 5° d'autres leucocytes.

Les *altérations* des leucocytes, signalées par Bastianelli et Bignami, ont été retrouvées par Ewing dans les cas graves. Ce sont des vacuoles et une diminution de la colorabilité du noyau. Le nombre des leucocytes vacuolaires est surtout considérable.

Fièvre récurrente. — Laptchinsky [1], Heydenreich [2], Böckmann [3], ont noté une hyperleucocytose considérable, débutant pendant l'accès et atteignant son maximum aussitôt après, pour décliner ensuite. D'après Carter, cité par Wright, il s'agirait d'une abondante polynucléose.

Sawtchenko et Melkich [4] signalent que les mononucléaires fournissent une courbe ressemblant à celle des polynucléaires, mais à oscillations moins étendues, courbe qui est en retard d'un ou deux jours sur celle des polynucléaires et qui a l'air de la suivre. Ainsi la mononucléose succède à la polynucléose dans la fièvre récurrente. Un certain nombre de leucocytes contiennent du pigment mélanique.

Fièvre jaune. — Pendant la période aiguë de l'affection, Maurel [5]

[1] Laptchinsky. *Centralbl. f. die med. Wissenschaft.*, 1875, p. 36.
[2] Heidenreich. *Unters. u. d. Parasit. d. Ruckfallstyphus.* Berlin, 1877.
[3] Böckmann. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, t. XXIX, p. 481.
[4] Sawtchenko et Melkich. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901, p. 497.
[5] Maurel. *Hématimétrie normale et path. des pays chauds.* Paris, 1885.

a noté une hypoleucocytose, souvent considérable (1 023 à 1 550 leucocytes). L'augmentation du nombre des leucocytes marque la période de réparation de l'organisme.

Rougeole. — Dans la rougeole non compliquée, les modifications du sang sont peu importantes (Hayem). Aussi l'opinion des auteurs est-elle assez discordante sur la formule hémoleucocytaire de cette maladie. Rille[1], Rieder ont vu, dans la moitié des cas environ, une hyperleucocytose; Pée[2] la croit très rare ; Türck et Felsenthal[3] admettent une hypoleucocytose. Pour Courmont, Montagard et Péhu[4], la leucocytose existerait bien, mais serait de peu d'importance.

Ces discordances tiennent à ce que le *nombre des globules blancs* varie suivant la période considérée. Pour Renaud[5] et pour Sobotka[6], la période d'incubation est caractérisée par une légère hyperleucocytose, qui atteint son maximum au sixième jour avant l'éruption. Cette hyperleucocytose disparait à la période fébrile et fait place à une hypoleucocytose qui atteint son maximum le deuxième jour de l'éruption. Ensuite, le nombre des leucocytes remonte progressivement et l'équilibre leucocytaire est redevenu normal cinq jours après la disparition de l'exanthème.

La proportion relative des *diverses espèces de leucocytes* varie aussi avec les périodes de la rougeole. Renaud a observé une hyperleucocytose polynucléaire à la période d'incubation ; cette polynucléose ne persiste que dans les rougeoles compliquées ; elle diminue à la période de catarrhe dans les rougeoles simples ; la diminution s'accentue pendant la période d'éruption, au point d'arriver à l'hypopolynucléose absolue et relative, avec augmentation des lymphocytes et présence de myélocytes. Türck, Klein[7] admettent aussi une mononucléose à la période d'éruption. Pour Pée, au contraire, la polynucléose persisterait.

[1] Rille. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1892, p. 1028.
[2] Pée. Inaug. Dissert., Berlin, 1890.
[3] Felsenthal. *Arch. f. Kinderheilkunde*, t. XV, p. 78.
[4] Courmont, Montagard et Péhu. *Soc. méd. des hôpitaux*, 26 juillet 1901.
[5] Renaud. Thèse Lausanne, 1900.
[6] Sobotka. *Zeit. f. Heilkunde*, t. XIV, p. 411.
[7] Klein. *Die diagnostische Verwertung der Leucocytose*, Leipzig, 1893.

Plantenga[1] admet que la période d'éruption est caractérisée par une hyperleucocytose avec polynucléose qui diminue progressivement, de sorte qu'aux derniers jours de la période éruptive, il y a une hypoleucocytose avec hypopolynucléose ; quelquefois même une véritable lymphocytose, qui coïncide avec une diarrhée violente et des adénopathies.

Les éosinophiles, dont le nombre était normal ou inférieur à la normale au cours de la maladie, deviennent plus nombreux au moment de la desquamation et pendant la convalescence. On assiste aussi à une augmentation des grands mononucléaires et des formes de transition (Zappert, Türck).

Rubéole. — Plantenga a trouvé une formule analogue à celle de la rougeole.

§ II. — Maladies infectieuses chroniques.

Tuberculose. — Rien n'est plus variable que la formule hémoleucocytaire chez les tuberculeux. Le chiffre des leucocytes du sang et l'équilibre leucocytaire sont différents, non seulement dans les nombreuses modalités de la tuberculose, mais encore pour une même localisation tuberculeuse, chez les divers individus observés. Il est impossible par suite d'établir une formule générale de l'infection. C'est qu'en effet de nombreuses conditions accessoires s'ajoutent à l'infection primordiale par le bacille de Koch, pour modifier la formule leucocytaire.

Nous exposerons donc simplement les données résultant des observations nombreuses faites sur ce sujet, en les classant d'une façon provisoire.

TUBERCULOSE PULMONAIRE. — Nasse, Samuel, Reinert, etc., ont signalé une *hyperleucocytose* chez les tuberculeux. Cette leucocytose est extrêmement variable dans son mode d'apparition et dans son degré.

Ayant étudié 25 cas de tuberculose pulmonaire à diverses périodes,

[1] PLANTENGA. *Arch. de méd. des enfants*, VI, p. 129, 1903.

Da Costa a vu dans la moitié des cas une hyperleucocytose (10 000 leucocytes et même plus), dans les autres cas un chiffre normal ou faible de leucocytes. Dans les cas d'hyperleucocytose, il y avait en même temps polynucléose ; assez souvent les éosinophiles faisaient défaut ; dans les cas accompagnés d'anémie intense, on trouvait de rares myélocytes dans le sang.

Holmes [1] pense que l'étude leucocytaire permet de reconnaître, non seulement le degré de l'infection tuberculeuse, mais le pouvoir réactionnel de l'individu. Suivant lui, le stade prétuberculeux serait caractérisé par l'absence de leucocytose, une diminution légère des lymphocytes, une augmentation faible ou nulle des polynucléaires, et la présence de débris plus ou moins abondants venant de la désintégration cellulaire. Le début de l'évolution tuberculeuse serait marqué par une leucocytose, avec polynucléose progressive, et désintégration cellulaire plus intense. Les périodes avancées, avec cavernes et lésions étendues, ont les mêmes signes à un plus haut degré. Malheureusement il ne semble pas qu'on puisse systématiser à ce point l'étude de la formule hémoleucocytaire chez les tuberculeux.

Fièvre. — L'hyperleucocytose se voit surtout dans les tuberculoses fébriles. Cependant elle peut manquer au début malgré la fièvre. D'autre part, il peut y avoir hyperleucocytose sans fièvre : ainsi, chez un tuberculeux apyrétique, non caverneux, Strauss et Rohnstein ont trouvé 18 500 globules blancs.

Hémoptysie. — L'hémoptysie est souvent accompagnée, comme toute hémorragie d'ailleurs, d'un certain degré d'hyperleucocytose (Stein et Erbmann) [2].

Anémie. — Les formes anémiques de la tuberculose sont souvent marquées par une hyperleucocytose.

Évolution. — La leucocytose paraît être surtout en rapport avec la *période* et la forme de la maladie.

A la *première période* de la tuberculose pulmonaire, suivant Halla, Rieder, d'Œlsnitz, Neubert et Limbeck, Stein et Erbmann, etc., la

[1] Holmes. *Journ. of med. Assoc.*, 1897, t. XXIX, p. 828.
[2] Stein et Erbmann. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd. LVI.

leucocytose fait généralement défaut. La formule leucocytaire est normale ou caractérisée tantôt par de la polynucléose (d'Œlsnitz), tantôt par un certain degré de mononucléose, ainsi que nous l'avons observé dans quelques cas.

Cependant Grawitz, Strauss et Rohnstein[1] ont trouvé, à cette période même, un chiffre de leucocytes variable. D'Œlsnitz a vu, dans plusieurs cas apyrétiques, avec amélioration rapide, une hyperleucocytose de 15 000 à 20 000 leucocytes. Pour Appelbaum[2], à la première période, les éosinophiles sont toujours notablement augmentés.

2° A la *deuxième période* de la tuberculose chronique apyrétique, la formule leucocytaire est très variable. Quelquefois il y a de l'hyperleucocytose, mais le plus souvent elle fait défaut. On trouve tantôt une polynucléose, tantôt une mononucléose, tantôt même une éosinophilie, selon que l'examen du sang est fait au moment d'une poussée évolutive ou dans un intervalle, au commencement ou à la fin de cette poussée. Pour d'Œlsnitz[3], à cette période, il y aurait toujours hyperleucocytose avec polynucléose. Pour Appelbaum, les éosinophiles diminuent.

3° Quand les poumons subissent la caséification, la leucocytose apparaît; chez les phtisiques porteurs de cavernes, les auteurs s'entendent pour admettre qu'il y a presque toujours hyperleucocytose (Halla, Rieder, Stein et Erbmann, d'Œlsnitz).

Cette hyperleucocytose est, en général, modérée et oscille entre 10 000 et 15 000. Cependant elle peut être plus accentuée. D'après Hayem, elle est en rapport avec la richesse des exsudats et l'abondance de la suppuration.

Dans tous ces cas, la leucocytose est caractérisée par une polynucléose (Strauss et Rohnstein, Stiénon, Pavillard[4], d'Œlsnitz), et aussi en général par l'absence ou la rareté des éosinophiles (Appelbaum).

Elle est sans doute en rapport avec les infections secondaires qui

[1] Strauss et Rohnstein. *Die Blutzusammensetzung in den verschied. Anœmien*, Berlin, 1901.
[2] Appelbaum. Blutunters. an Phtisik. *Berlin. klin. Woch.*, janv. 1902.
[3] D'Œlsnitz. *Communication orale*.
[4] Pavillard. *Recherches sur la leucocytose dans la tuberculose pulmonaire*. Thèse Paris, 1900.

se produisent au niveau des cavernes ; aussi apparaît-elle généralement en même temps que la fièvre hectique et persiste-t-elle autant que celle-ci.

Cependant tous les caverneux n'ont pas d'hyperleucocytose ; lorsque les cavernes sont très anciennes, bien que l'expectoration soit abondante, l'hyperleucocytose peut manquer ; ce manque de réaction est à rapprocher de l'absence de fièvre et de l'absence de réaction à la tuberculine, souvent notées dans des cas de ce genre.

Pneumonie caséeuse. — La pneumonie caséeuse provoquerait, d'après Achard et Loeper, une leucocytose polynucléaire. Cependant la pneumonie tuberculeuse étendue, avec tuberculose miliaire aiguë, peut évoluer sans hyperleucocytose ; il en était ainsi dans un cas de d'Œlsnitz, où l'on comptait 8 000 à 11 000 leucocytes, avec polynucléose.

Ewing pense que l'absence de leucocytose dans les cas de phtisie aiguë pneumonique peut servir à distinguer cette forme de la pneumonie lobaire aiguë primitive.

Tuberculose miliaire aigue. — L'hyperleucocytose fait défaut. Rieder, Limbeck, Warthin[1], Cabot, d'Œlsnitz, ont trouvé plutôt une hypoleucocytose, souvent même très marquée et très durable. Achard et Loeper[2] ont noté de la mononucléose, d'Œlsnitz de la polynucléose.

Tuberculose des séreuses. — Les tuberculoses des séreuses évoluent généralement sans hyperleucocytose. Cependant l'hyperleucocytose a été trouvée dans quelques cas de pleurésie séropurulente. Peut-être les cas où l'hyperleucocytose fait défaut correspondent-ils à une infection bacillaire pure ; tandis que ceux où il existe de l'hyperleucocytose correspondraient à une infection mixte par le bacille tuberculeux et les microbes pyogènes (Ewing) ?

Dans la pleuro-tuberculose primitive aiguë, Limbeck, Pick, Rieder pensent que l'hyperleucocytose peut exister au début de l'affection, à la période fébrile et pendant le stade d'augmentation de l'épanchement, pour cesser dans la suite.

[1] Warthin. *Med. news*, 1896, t. LXVIII, p. 89.
[2] Achard et Loeper. *Soc. de biologie*, 8 déc. 1900, p. 1066.

Achard et Loeper admettent que la tuberculose granulique des séreuses (pleurésie, péritonite, arthrite) à épanchement sérofibrineux produit une lymphocytose marquée, avec leucocytose en général peu intense.

Méningite tuberculeuse. — Dans la majorité des cas rapportés par Limbeck, Pick, Rieder, Sörensen, l'hyperleucocytose faisait défaut ; cependant elle existait 5 fois sur les 7 cas de Cabot, une fois dans un cas de Ziemke et une fois dans les cas de Rieder. Ewing a trouvé plusieurs fois de la leucocytose, mais dans tous ces cas il y avait une pneumonie terminale.

D'Œlsnitz, dans trois cas qu'il a observés, a toujours trouvé une hyperleucocytose; dans deux cas, celle-ci alla en progressant jusqu'à la mort et atteignit le chiffre de 34 à 46 000 ; dans un autre, au contraire, l'hyperleucocytose du début disparut dans la suite. Il s'agissait dans ces cas de polynucléose.

Tuberculose du tissu lymphoïde. — D'une façon générale, il semble que la tuberculose du tissu lymphoïde s'accompagne d'une réaction banale d'hyperleucocytose avec polynucléose.

Dans un cas d'adénopathie tuberculeuse suppurée, non infectée secondairement, d'Œlsnitz a trouvé 12 500 leucocytes et une polynucléose. Par contre, Stuart Macléan n'a pas trouvé de leucocytose dans un cas analogue. Dans 3 cas d'adénopathie trachéobronchique tuberculeuse chez l'enfant, d'Œlsnitz a trouvé une hyperleucocytose variant de 12 à 16 000 et une formule variable, tantôt polynucléose, tantôt mononucléose, tantôt équilibre normal.

Dans cinq cas observés par E. Weil et A. Clerc [1], le chiffre des leucocytes variait de 8 184 à 28 000; dans tous les cas sauf un, on constatait une polynucléose variant de 70 p. 100 à 90 p. 100.

Dans la tuberculose hypertrophique généralisée des ganglions, Sabrazès [2] et Duclion [3] ont trouvé, en général, une hyperleucocytose avec polynucléose modérée (en moyenne 10 136 leucocytes et 73 p. 100 de polynucléaires), et une diminution des éosinophiles.

[1] E. Weil et A. Clerc. *Soc. méd. des hôp.*, 10 oct. 1902.

[2] Sabrazès. Lymphadénie tuberculeuse. *Bull. de la Soc. d'anat. et de phys. de Bordeaux*, 8 février 1892 ; — Macropoly adénopathie tuberculeuse pseudo-lymphomateuse. *Annales médico-chirurgicales du centre*, 1er juillet 1903.

[3] Duclion. Thèse Bordeaux, 1896.

Courmont, Tixier et Bonnet [1], dans un cas de tuberculose généralisée des ganglions et de la rate suivie de méningite, ont constaté une hyperleucocytose considérable, avec exagération du nombre des lymphocytes.

Schur [2], dans un cas où il y avait une hyperplasie généralisée des ganglions, de la rate et du foie, a constaté 240 000 leucocytes ; on peut se demander si dans ce cas il ne s'agissait pas de tuberculose secondaire à une leucémie.

Dans les cas de *splénomégalie tuberculeuse primitive*, accompagnée d'hyperglobulie, dont nous avons parlé au chapitre des hyperglobulies, il n'y avait pas, en général, de leucocytose ; mais on trouve plusieurs fois signalées de la polynucléose et de l'éosinophilie.

Tuberculose des os et des articulations. — Brown [3], Dane [4], Macléan [5], ont étudié la leucocytose dans un très grand nombre de cas de coxalgie, de mal de Pott et dans diverses formes de tuberculose ostéoarticulaire. Ils ont trouvé le plus souvent une hyperleucocytose variant de 10 000 à 15 000 ; quelquefois le nombre des leucocytes est normal ; quelquefois aussi il est très élevé (20 000 à 30 000). L'hyperleucocytose est toujours une polynucléose ; au contraire, dans les cas où le nombre des leucocytes est faible ou normal, surtout chez les cachectiques, on trouve souvent une mononucléose.

Les fortes hyperleucocytoses correspondent en général à des abcès ; mais l'absence de leucocytose ne permet pas de conclure qu'il n'y a point de suppuration. Quand les hyperleucocytoses fortes se développent rapidement, elles sont généralement dues à une suppuration par infection secondaire. Quand elles sont modérées et se développent lentement, elles peuvent correspondre à l'augmentation de l'activité du processus tuberculeux lui-même.

Lorsque l'abcès s'accompagne d'une leucocytose faible, c'est que l'abcès est dû à l'infection bacillaire pure. Si après ouverture de l'abcès, la leucocytose s'élève, c'est qu'une infection secondaire s'est

[1] P. Courmont, L. Tixier et L. Bonnet. De la lymphadénie tuberculeuse ganglionnaire et viscérale. *Journ. de phys. et de path. gén.*, p. 827, 1829.
[2] Schur. *Soc. de méd. int. de Vienne*, 20 février 1901.
[3] Brown. *Trans. med. soc. of state of California*, 1897, t. XXVII, p. 168.
[4] Dane. *Boston med. a. surg. Journ.*, 1896, t. CXXXIV, p. 529.
[5] Stuart Macléan. *Soc. méd. de Virginie*, 24 oct. 1897.

produite ; alors, l'hyperleucocytose persiste quelques jours, puis diminue graduellement, à moins que la septicémie ne menace l'existence, auquel cas le taux des leucocytes se maintient élevé durant un certain temps, jusqu'à ce que la crise se produise. Quand l'infection septique a une intensité excessive et annihile les forces de résistance du malade, l'hyperleucocytose fait défaut.

Tuberculose expérimentale.— D'après Achard et Loeper, la polynucléose s'observe tout au début de l'infection expérimentale par le bacille tuberculeux, disparaît ensuite pour céder la place à la mononucléose, et reparaît quand la caséification se produit.

Lacapère [1], après inoculation intrapéritonéale ou intraveineuse de bacilles de Koch à des lapins, a vu se succéder les réactions suivantes : Les premiers moments qui suivent l'inoculation sont marqués par une hypoleucocytose avec mononucléose relative. Une heure après, se montre une hyperleucocytose polynucléaire qui, au bout de deux ou trois jours, décroit et cède la place à la mononucléose ; cette dernière est caractérisée d'abord par l'augmentation des lymphocytes, puis par celle des grands leucocytes mononucléaires.

L. Van d. Bulcke [2] admet que, chez le lapin, l'infection tuberculeuse expérimentale, pourvu qu'il n'y ait pas d'infection secondaire, ne produit pas d'hyperleucocytose, à aucun stade de son évolution, qu'elle soit curable ou mortelle ; au contraire, il se fait une hypoleucocytose en rapport avec l'hypoglobulie.

Evolution ; Infections secondaires. — Des données multiples et disparates que nous venons d'exposer, il est bien difficile de déduire des lois générales. On ne peut établir une formule hémoleucocytaire de l'ensemble de la maladie : l'infection tuberculeuse passe, en effet, le plus souvent inaperçue à son début et son évolution échappe à toute règle précise.

Parmi les conditions qui influent sur la formule, sont les infections secondaires ; qu'il s'agisse de localisation osseuse, articulaire, ganglionnaire, séreuse, pulmonaire, etc., les tuberculoses ouvertes s'accompagnent généralement d'une hyperleucocytose plus marquée

[1] Lacapère. *Le macrophage*. Thèse Paris, 1902.

[2] L. V. d. Bulcke. *Archives internat. de pharmacod. et de thérapeut.*, 1983, t. XI, 1-2, p. 101.

que les tuberculose fermées. Le bacille de Koch, à lui seul, n'éveille pas très fortement les réactions leucocytaires.

Il serait intéressant de rechercher non point la formule générale de la tuberculose, mais les modifications de la formule hémoleucocytaire en rapport avec les poussées évolutives de la maladie. Peut-être verrait-on la polynucléose correspondre aux poussées évolutives et la mononucléose à l'intervalle de ces poussées, ainsi que Achard et Loeper l'ont observé dans l'infection bacillaire expérimentale.

Action des médicaments. — Claude et Zaky [1], chez les cobayes inoculés de tuberculose et morts de l'infection, ont noté une hyperleucocytose et une polynucléose (80 p. 100), avec disparition des éosinophiles et anémie. Chez les cobayes traités par la lécithine et la créosote, qui ont survécu plus longtemps, la formule sanguine était différente : ils ont vu une hyperleucocytose légère, le taux des polynucléaires n'a pas dépassé 60 p. 100 ; le chiffre des éosinophiles a atteint jusqu'à 12 p. 100 dans la période de réaction initiale.

Action de la tuberculine. — Les injections de tuberculine de Koch provoquent chez les tuberculeux, en même temps qu'une réaction fébrile, une réaction leucocytaire.

Uskow, Tchistovitch [2], Zappert [3], Botkin [4], Neusser [5], Canon [6], ont vu que l'injection de tuberculine est suivie d'une hyperleucocytose polynucléaire passagère, à laquelle succède une réaction éosinophilique importante.

Les leucocytes éosinophiles diminuent pendant le stade fébrile qui suit l'injection, comme pendant les maladies infectieuses et ne s'élèvent que pendant la période consécutive. L'éosinophilie peut être considérable (47 et même 85 p. 100); dans un cas de Zappert, il y avait 3 220 éosinophiles par millim. cube. Non seulement la proportion, mais le nombre des éosinophiles peut devenir considérable, comme l'a vu Grawitz [7], qui, trois semaines après une série d'injec-

[1] Claude et Zaky. *Soc. de biologie*, 10 mai 1902.
[2] Tchistovitch. *Berlin. klin. Woch.*, 1891, p. 835.
[3] Zappert. *Zeitsch. f. klin. Medicin*, Bd. XXIII.
[4] Botkin. *Deut. med. Woch.*, 1892, p. 321.
[5] Neusser. *Wiener med. Presse*, 1892, n° 3-5.
[6] Canon. *Deut. med. Woch.*, 1892, p. 206.
[7] Grawitz. *Klinische Pathologie des Blutes*, Berlin, 1896.

tions de tuberculine, observa 41 000 leucocytes éosinophiles sur 45 000 globules blancs. L'éosinophilie est persistante ; on l'a vu, dans un cas, durer dix semaines.

L'effet produit sur les animaux tuberculeux est comparable. Liebmann[1] a vu chez des lapins et des cobayes l'injection de tuberculine suivie d'une augmentation considérable des leucocytes polynucléaires, d'une augmentation modérée des mononucléaires et de l'apparition d'un grand nombre de mastzellen.

Syphilis. — Les auteurs qui ont étudié l'hématologie de la syphilis s'accordent à reconnaître que cette maladie s'accompagne d'*hyperleucocytose*.

A la *période du chancre*, la leucocytose est, en général, très légère, d'après Sabrazès et Mathis[2] (9 000 globules blancs en moyenne) ; elle est un peu plus accentuée, suivant Loeper, qui dans six cas l'a vu varier de 13 000 à 15 000.

A la *période secondaire*, la leucocytose est plus accentuée et varie de 9 000 à 24 000, surtout entre 12 et 15 000 d'après Sabrazès et Mathis ; elle n'atteint pas en général un chiffre très élevé, sauf dans des cas exceptionnels, comme celui de Dominici[3] où il y avait 50 000 globules blancs. Dans quelques cas, le chiffre des leucocytes est normal ou même inférieur à la normale. Jellenef[4] pense que l'hyperleucocytose est plus en rapport avec l'extension des lésions qu'avec le développement des organes lymphoïdes ; il a vu la leucocytose dans des cas où les adénopathies faisaient défaut.

Le traitement antisyphilitique paraît amener une légère augmentation de la leucocytose, suivant Sabrazès et Mathis ; une diminution suivant d'autres.

A la période des *accidents tertiaires*, la leucocytose est très variable : le plus souvent elle oscille entre 9 000 et 13 000 globules blancs (Sabrazès et Mathis), entre 8 500 et 17 000 (Konried[5]) ; quelquefois elle fait défaut ; même il peut y avoir leucopénie.

[1] Liebmann. *Virchow's Archiv*, Suppl., t. CXLIV, p. 123.
[2] Sabrazès et Mathis. *Soc. de biologie*, 1902. — Mathis. Thèse de Bordeaux, 1901.
[3] Dominici. *Presse médicale*, 1898, t. I, p. 468.
[4] Jellenel. *Annales de dermatologie*, 1892, p. 924.
[5] Konried. *Wiener klin. Woch.*, 1893, p. 341.

La *syphilis héréditaire* du nourrisson s'accompagne d'une hyperleucocytose constante et assez marquée (12 à 24 000).

Les variations de l'*équilibre leucocytaire* sont, en général, peu accentuées ; les opinions des auteurs sont contradictoires : pour les uns (Virchow, Reiss, Biegansky [1], Neumann [2], Becker, Rille [3], Grawitz, Ga dit Gentil, Sorrentino, Nicola, l'augmentation porterait sur les leucocytes mononucléaires ; pour Jawein [4], Radaeli [5], on observerait surtout de la polynucléose.

L'équilibre leucocytaire n'est pas le même aux diverses périodes.

Sabrazès et Mathis admettent qu'au moment du *chancre* on observe plutôt une légère mononucléose ou bien un équilibre normal des leucocytes ; Loeper a toujours trouvé une prédominance marquée des lymphocytes.

A la période *secondaire et tertiaire*, il y aurait, en général, augmentation légère des polynucléaires (70 à 80 p. 100), suivant Sabrazès et Mathis. Quelquefois, par contre, on observe de la mononucléose. Zeleneff, Monod [6], ont vu que la formule de certaines syphilis secondaires se rapproche de la leucémie lymphatique ; Carrière [7], dans un cas de typhose syphilitique, a trouvé une hyperleucocytose avec mononucléose (79 p. 100).

Quelques auteurs, entre autres Drobny, Ossendovsky [8], ont signalé de l'éosinophilie à la période secondaire ; pour Rille, l'éosinophilie serait d'autant plus abondante que les efflorescences de la peau seraient plus étendues ; Sabrazès et Mathis ont trouvé 2 à 4 p. 100 d'éosinophiles au moment des accidents secondaires et tertiaires. Peter [9] nie l'éosinophilie.

D'après les observations que nous avons recueillies, il nous semble que la syphilis ne détermine point une formule hémoleucocytaire constante : à la période secondaire, on note tantôt une légère mononucléose, tantôt une légère polynucléose, sans qu'il paraisse y avoir

[1] Biegansky. *Arch. f. Dermat. u. Syphilig.*, 1892, Bd XXIV.
[2] Neumann. *Wiener klin. Woch.*, 1893, n° 9.
[3] Rille. *Wiener klin. Woch.*, 1893, p. 155, n° 9.
[4] Jawein. Thèse de Saint-Pétersbourg, 1896.
[5] Radaeli. *Giornale ital. delle malattie vener.*, 1896, p. 530.
[6] Monod. Thèse de Paris, 1900.
[7] Carrière. *Gazette des hôpitaux*, 19 janv. 1901.
[8] Ossendovsky. Thèse de Dorpat, 1903.
[9] Peter. *Dermat. Zeit.*, 1897, t. IV, p. 669.

de rapport entre la formule sanguine et l'extension des lésions ou l'application du traitement. Cependant, la syphilis altère profondément le sang : outre l'anémie et les déformations globulaires, elle provoque souvent l'apparition de formes cellulaires anormales : mononucléaires à granulations neutrophiles dans la proportion de 1 à 2 p. 100, hématies nucléées ; les leucocytes éosinophiles sont légèrement augmentés (2 à 4 p. 100) ; les mastzellen sont plus nombreuses que normalement (1 à 2 p. 100).

Il est possible que la formule leucocytaire de la syphilis soit surtout en rapport avec l'évolution de la maladie. S'il n'y a pas de formule générale propre à la syphilis, il y a sans doute des modifications en rapport avec chacun des retours offensifs de l'infection. Loeper [1] pense que le sang des syphilitiques secondaires, dans les périodes d'accalmie, est riche en lymphocytes ; que les poussées aiguës, cutanées ou muqueuses, y font apparaître une hyperleucocytose avec polynucléose ; que l'éosinophilie se voit surtout au décours des poussées aiguës et dans les périodes intercalaires. On comprendrait ainsi que les résultats soient différents suivant le moment auquel a été pratiqué l'examen du sang, et que les opinions des auteurs sur la formule leucocytaire des syphilitiques ne concordent pas. Pour fixer cette formule, il serait nécessaire de reprendre l'étude du sang des syphilitiques non plus au hasard, mais en suivant systématiquement les modifications de la formule en rapport avec l'évolution des accidents chez un même sujet.

Dans la *syphilis héréditaire précoce*, Sabrazès et Mathis signalent une légère polynucléose, sans éosinophilie notable (2 à 4 p. 100). Cependant tous les cas ne sont pas comparables ; ainsi Radaeli, dans un cas grave d'hérédo-syphilis, a trouvé des cellules myélogènes et des globules rouges nucléés ; Cima a constaté souvent des globules blancs chargés d'hémoglobine, de grandes cellules granuleuses sans noyau et quelquefois des myéloplaxes ; dans deux cas existaient des globules rouges nucléés et de nombreuses cellules éosinophiles. Loos [2] a observé une hyperleucocytose constante (12 000 à 58 000) avec mononucléose et passage de myélocytes et d'hématies nucléées

[1] Loeper. *Arch. de parasitologie*, 1er février 1903, p. 521.
[2] Loos. *Wiener klin. Woch.*, 1892, p. 291.

dans la circulation. Baginsky, Monti et Berggrün ont fait des constatations analogues.

Dans un cas de syphilis héréditaire précoce, avec réaction cutanée intense, hypertrophie de la rate et du foie, M. Labbé et Armand Delille[1] ont observé une anémie considérable avec apparition de globules rouges nucléés et de cellules myéloïdes en quantité assez grande pour caractériser un état pseudoleucémique ; le traitement spécifique a amené la guérison et l'équilibre leucocytaire s'est lentement rétabli.

Ces diverses observations prouvent que la syphilis héréditaire peut amener la production du syndrome anémie pseudo-leucémique infantile.

Lèpre. — Gaucher et Bensaude, puis Darier, Gastou, Leredde, Sicard et Guillain, ont signalé, dans la lèpre, une éosinophilie qui peut être considérable (23 à 28 p. 100), mais qui est inconstante (Jeanselme).

Winiarsky[2], dans 17 cas, a trouvé les leucocytes en nombre normal ou inférieur à la normale ; les mononucléaires étaient en excès (maximum 47 p. 100), sauf quand il y avait suppuration.

Actinomycose. — Ewing a trouvé 21 500 leucocytes dans un cas d'actinomycose pulmonaire ressemblant à la phtisie aiguë.

Cabot a trouvé 3 700 leucocytes dans un cas d'actinomycose du foie.

§ III. — Étude synthétique des leucocytoses infectieuses humaines[3].

Dans le précédent chapitre, nous nous sommes seulement attaché à exposer les travaux des divers hématologistes qui ont étudié les formules leucocytaires des états infectieux ; nous sommes maintenant en mesure de tenter la synthèse de ces notions éparses et parfois même, en apparence contradictoires et de chercher à en dégager quelques lois générales.

[1] M. Labbé et Armand-Delille. *Soc. médicale des hôpitaux*, 6 février 1903.

[2] Winiarsky. *Saint-Pétersburg med. Woch.*, 1892, p. 365.

[3] F. Bezançon et M. Labbé. Les leucocytoses dans les maladies infectieuses. *Presse médicale*, 8 nov. 1902.

La formule hémoleucocytaire la plus répandue, celle qu'on peut considérer, en général, comme la signature de l'état infectieux à la période d'état, c'est l'hyperleucocytose avec polynucléose. Nous voyons, en effet, celle-ci être l'apanage des inflammations localisées telles que les phlegmons et les suppurations chaudes des parenchymes et des séreuses, des états inflammatoires qui, comme l'érysipèle, la pneumonie, la blennorrhagie, les angines, le rhumatisme articulaire aigu, s'accompagnent localement d'une exsudation abondante de fibrine et d'une diapédèse intense de leucocytes.

C'est encore la même formule qu'on observe dans les septicémies, à condition cependant que la virulence excessive du microbe ne paralyse pas complètement les moyens de défense de l'organisme et n'entraîne pas, par suite, une leucopénie analogue à celle de la fièvre typhoïde.

Le nombre des leucocytes varie en moyenne de 15 000 à 25 000 par millim. cube ; ce n'est que dans quelques cas exceptionnels qu'il atteint le chiffre de 40 000 et même de 115 000. La polynucléose va généralement de pair avec l'hyperleucocytose ; le nombre des leucocytes polynucléaires s'élevant de la normale 66 p. 100 à 80 et même 95 p. 100.

La scarlatine se rapproche, par certains côtés, au point de vue hématologique, des états inflammatoires ; l'hyperleucocytose y est très accentuée (30 à 40 000 leucocytes), et la polynucléose considérable (85 à 98 p. 100).

L'hyperleucocytose ne s'accompagne pas toujours de polynucléose ; dans certains cas, ce sont les leucocytes mononucléaires dont le nombre est surtout augmenté. La mononucléose s'observe dans quelques maladies aiguës, les oreillons, la coqueluche ; à certaines périodes de la tuberculose et de la syphilis, sans d'ailleurs qu'on puisse établir pour ces maladies chroniques de règles précises comme pour les états inflammatoires aigus précédemment décrits.

Certaines infections aiguës déterminent encore une hyperleucocytose avec mononucléose ; mais elles entraînent une formule hémoleucocytaire spéciale, qui indique un réveil inaccoutumé des fonctions de la moelle osseuse ; ainsi dans la variole, et à un degré atténué dans la varicelle, on voit apparaître des formes leucocytaires

qui n'existent pas dans le sang normal et qui ne sont guère observées, en dehors de ces maladies, que dans la leucémie et les états pseudo-leucémiques.

Il est, par contre, tout un groupe de maladies dans lesquelles l'hyperleucocytose fait défaut et où l'on observe même une diminution du nombre des globules blancs, une *leucopénie*. La fièvre typhoïde, la malaria, sont le type de ces infections sans réaction leucocytaire; le typhus, la granulie, la rougeole, s'en rapprochent par leur formule. L'abaissement du chiffre des leucocytes porte surtout sur les polynucléaires, de sorte qu'il y a hypoleucocytose et mononucléose relative et quelquefois absolue.

Evolution de la formule leucocytaire dans les infections. — Dans le cours des maladies infectieuses, la leucocytose semble avoir, ainsi que l'avait déjà bien vu Hayem, une marche parallèle à celle de la maladie ; la courbe suit, dans ses grandes lignes, celle de la température. Ainsi dans la pneumonie, maladie à évolution cyclique, le nombre des globules blancs s'élève d'emblée à 18 ou 24 000 dès le stade de frisson, pour se maintenir au même taux pendant la période d'état de la maladie. On observerait même, d'après Loeper, une exacerbation passagère au début et au moment de la défervescence, superposable à l'exacerbation thermique précritique.

Dans les pneumonies à évolution régulière, à défervescense brusque, le nombre des leucocytes s'abaisse rapidement au moment de la crise pour revenir à la normale le lendemain de la défervescence.

Dans les pneumonies à évolution lente, la crise leucocytaire fait défaut ou n'est qu'ébauchée et se produit irrégulièrement, par fractions, par décharges successives.

L'évolution de la leucocytose suit de même la courbe thermique dans l'érysipèle (Chantemesse et Rey), et dans les suppurations chaudes, où la chute de la leucocytose coïncide avec l'évacuation du pus. Même dans les maladies qui, comme le rhumatisme articulaire aigu, les angines diphtériques et non diphtériques, la blennorrhagie, n'ont pas une marche cyclique, la courbe de la leucocytose suit assez exactement celle de la température.

La polynucléose, qui caractérise les maladies que nous venons de citer, a une courbe identique à celle de l'hyperleucocytose ; elle commence avec elle et finit avec elle.

Dans les maladies qui s'accompagnent de mononucléose avec ou sans leucocytose, comme la variole, la fièvre typhoïde, la courbe leucocytaire ne paraît pas suivre aussi exactement la courbe de la température.

D'une façon générale, les infections chroniques, telles que la tuberculose, la syphilis, la malaria, ne possèdent pas de courbe leucocytaire à évolution régulière. La formule leucocytaire varie en effet avec les étapes de la maladie ; l'état du sang n'est pas le même pendant les périodes d'accalmie et de recrudescence.

La convalescence des maladies infectieuses est marquée, au point de vue hématologique, par le retour des leucocytes à la normale, quantitativement et qualitativement, que le retour se fasse brusquement comme dans les maladies à crises, ou progressivement comme dans les maladies à défervescence irrégulière ou en lysis.

Ce passage de l'hyperleucocytose ou de la leucopénie à l'équilibre physiologique, ne va pas cependant sans une perturbation de la formule hématologique ; il se traduit, en général, par une lymphocytose ou une mononucléose plus ou moins marquée et quelquefois même par une véritable inversion de la formule normale ; par l'apparition, enfin, de formes cellulaires anormales, leucocytes mononucléaires à protoplasma basophile, myélocytes granuleux, quelquefois, mais rarement hématies nucléées.

On doit une mention toute spéciale aux modifications que subissent au moment de la convalescence les leucocytes éosinophiles. On sait que ceux-ci constituent un réactif extrêmement sensible des états pathologiques ; d'une façon générale on peut établir comme règle qu'ils diminuent considérablement au cours de la période fébrile de la plupart des maladies infectieuses, érysipèle, pneumonie, rhumatisme articulaire aigu pour reparaître et souvent même augmenter de nombre au moment de la convalescence. C'est là un caractère commun aux infections à réaction leucocytaire ou à leucopénie, à polynucléose ou à mononucléose. La réapparition se fait suivant deux

modes ; ou bien, comme c'est le cas pour la pneumonie[1] (Loeper), il y a retour des éosinophiles au taux habituel sans exagération de nombre ; ou bien comme c'est presque la règle (érysipèle, rhumatisme, fièvre typhoïde, appendicite), il y a une *véritable crise éosinophilique*. Cette leucocytose éosinophilique n'est pas en général très considérable : cependant elle peut atteindre un taux assez élevé, jusqu'à 13 p. 100.

Dans les fièvres éruptives où la disparition est plus rare et en général peu accentuée, il semble que la crise éosinophilique n'attende pas pour se produire la convalescence de la maladie, et puisse apparaître d'une façon précoce. C'est ainsi que, dans la scarlatine, on peut voir le chiffre des éosinophiles atteindre 8 à 15 p. 100 au moment de l'acmé de l'éruption. Il y a là un fait intéressant à rapprocher de la leucocytose éosinophilique que nous observerons dans la plupart des maladies cutanées.

§ IV. — Étude synthétique de la leucocytose dans les infections expérimentales.

L'inoculation aux animaux, des microbes les plus divers par les voies les plus variées, détermine, d'une façon générale, de la leucocytose : Limbeck inocule dans les articulations de chien à jeun, des cultures de staphylocoque pyogène, de streptocoque ou de pneumobacille et observe, 6 à 24 heures après l'inoculation, la leucocytose à son maximum ; dans les infections à staphylocoque, qui déterminent la réaction la plus vive, le nombre des leucocytes est 6 à 7 fois plus considérable qu'à l'état normal. Limbeck[2] observe aussi les modifications que l'infection fait subir à la formule leucocytaire et voit que le sang contient de 88 à 93 p. 100 de leucocytes polynucléaires.

Cette réaction d'hyperleucocytose avec polynucléose que nous avons vue à peu près constante dans les maladies humaines, même dans les maladies telles que la rougeole et la fièvre typhoïde,

[1] Même dans la pneumonie, la crise éosinophilique peut être observée. Türck a trouvé 5 et même 7 p. 100 d'éosinophiles dans la convalescence de la pneumonie.

[2] LIMBECK. *Grundriss einer klin. Pathol. der Blutes*, Iéna, 1896.

qui ont pour formule générale la mononucléose, est aussi de règle dans les infections expérimentales, qu'il s'agisse d'infection par le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque, le proteus, le colibacille, le bacille d'Eberth (Achard et Loeper)[1].

Bien plus important ici au point de vue du mode de réaction que la nature du germe inoculé, nous apparaissent le degré de virulence de ce germe ou le degré de réceptivité de l'animal. Tchistowitch[2] voit que tandis que le pneumocoque très peu virulent détermine chez le lapin une forte leucocytose, la leucocytose est peu marquée si le microbe inoculé est très virulent. Williamson[3] montre que dans les infections très virulentes, s'il y a bien hyperleucocytose, celle-ci n'est qu'ébauchée et fait place bientôt à la leucopénie, comme dans les septicémies humaines rapidement mortelles.

Le mode de réaction des animaux dans les infections expérimentales semble plus banal que les réactions de l'homme aux infections bactériennes, et l'on ne retrouve pas en général la diversité des formules qu'on voit dans les infections humaines. Il faut cependant remarquer, avec Achard et Loeper, avec Dominici, que les réactions leucocytaires ne sont pas identiques dans les diverses infections expérimentales. Si la polynucléose est importante et prolongée dans les infections banales que nous venons de rappeler, elle est moins marquée dans d'autres cas, par exemple à la suite de l'injection de bacille d'Eberth au lapin, ou de bacille tuberculeux au lapin et au chien.

De même que dans les infections humaines, dans les infections expérimentales curables, l'hyperleucocytose avec polynucléose diminue aux approches de la convalescence et fait place à un stade pendant lequel le nombre des leucocytes est relativement peu augmenté, et la formule hémoleucocytaire constituée par de la mononucléose.

Le stade de mononucléose succédant au stade de polynucléose s'observe, comme l'ont montré Achard et Loeper, à la suite de l'inoculation des microbes les plus variés. Notta Cocco la signale chez les animaux infectés par le pneumocoque; Rey[4], chez ceux

[1] Achard et Loeper. *Soc. de biol.*, 4 mai 1901.
[2] Tchistowitch. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892.
[3] Williamson. *Beitr. z. path. Anat.*, 1901, Bd XXIX, p. 41.
[4] Rey. *Leucocytose dans l'érysipèle.* Thèse Paris, 1899.

qui ont reçu des cultures de streptocoque ; Dominici[1] dans l'infection éberthienne.

De même que chez l'homme, ce stade de mononucléose est plus ou moins précoce et plus ou moins important, selon la nature du virus et aussi selon la réceptivité de l'animal ; c'est ainsi que, d'après Dominici, beaucoup plus important que de coutume dans l'infection éberthienne, il est à son maximum dans l'infection vaccinale expérimentale du lapin. Dans ce dernier cas, en effet, on observe bien comme toujours un stade de polynucléose, mais celui-ci est passager et disparaît au 6e jour pour faire place à la mononucléose.

D'après Lacapère, la phase de mononucléose, qui est toujours une réaction tardive, semble se décomposer en deux périodes : la première où l'augmentation des leucocytes mononucléaires porte surtout sur les lymphocytes, la seconde qui est caractérisée par la présence en excès des grands leucocytes mononucléaires ou macrophages.

D'après Dominici et Lacapère, la mononucléose peut encore s'accompagner de l'apparition de formes leucocytaires qui n'existent pas normalement dans le sang, de myélocytes neutrophiles et basophiles.

Au moment de la convalescence, l'équilibre leucocytaire normal se rétablit, et l'on constate en général la réapparition des leucocytes éosinophiles. Tantôt ceux-ci reviennent simplement à leur taux normal, tantôt il y a une véritable crise éosinophilique, comme dans la convalescence de certaines maladies infectieuses de l'homme. Achard et Loeper ont observé ce fait à la suite des infections charbonneuse, diphtérique et éberthienne ; Rey à la suite de l'infection streptococcique ; Dominici après l'inoculation de bacille d'Eberth peu virulent.

Ainsi chez l'animal, dans les infections expérimentales, nous voyons le plus souvent se produire, comme dans les infections spontanées humaines, de l'hyperleucocytose avec polynucléose ; à la fin de la maladie, de la mononucléose et, lors de la convalescence, de l'éosinophilie ; comme chez l'homme, d'ailleurs, quoiqu'à un moindre degré, la nature du virus modifie la formule et, à côté des infections à polynucléose, il y a place pour des infections à mononucléose (tuberculose, infection éberthienne, vaccine).

[1] DOMINICI. *Soc. de biologie*, juin 1901.

L'étude des infections expérimentales nous permet enfin de connaître la formule leucocytaire du début des états infectieux qui, presque toujours, nous échappe chez l'homme.

Rieder[1] a montré que le stade d'hyperleucocytose est précédé d'une diminution passagère du nombre des leucocytes. Cette hypoleucocytose initiale est bien mise en évidence dans les expériences de Werigo[2], qui montre que dans l'infection pneumococcique, comme dans l'infection charbonneuse expérimentale, l'injection de la culture microbienne est tout d'abord suivie d'une diminution du nombre des leucocytes dans les vaisseaux périphériques, diminution éphémère qui, par suite, passe le plus souvent inaperçue. Il semble que les leucocytes se soient réfugiés dans les organes profonds, dans le foie en particulier, où l'on voit, sept minutes après l'injection de bactéridies dans les veines du lapin, les polynucléaires lutter contre l'envahissement microbien.

Achard et Loeper constatent aussi cette hypoleucocytose à la suite de l'inoculation des microbes les plus variés, pneumocoque, streptocoque, staphylocoque, proteus, colibacille, bacille de Lœffler, etc.

Cette hypoleucocytose semble se faire au détriment des leucocytes polynucléaires dont le taux s'abaisse momentanément ; à la suite de l'injection dans les veines du cobaye, d'une émulsion de culture cholérique dans du bouillon, Levaditi[3] voit que, 5 minutes après l'injection, les leucocytes polynucléaires ont à peu près complètement disparu et que le sang ne renferme plus que des lymphocytes. Dominici, Lacapère, signalent des faits analogues, le premier dans l'infection expérimentale par le bacille d'Eberth, le second dans l'infection qui suit l'inoculation de bacilles tuberculeux, soit dans les veines, soit dans le péritoine du lapin.

Le stade d'hypoleucocytose ne fait défaut que lorsque l'inoculation a été faite à des animaux vaccinés au préalable contre le virus qu'on leur inocule.

Les *produits de sécrétion des bactéries* déterminent des effets très analogues à ceux que déterminent les bactéries elles-mêmes ; c'est

[1] Rieder. *Beiträge für Kenntniss. d. Leucocytose*, Leipzig, 1892.
[2] Wérigo. Les globules blancs protecteurs du sang. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892.
[3] Lavaditi. *La leucocytose et ses granulations*. Paris, 1902. Naud, édit.

ainsi que, d'après Besredka, la toxine diphtérique amène tout d'abord une hypoleucocytose très passagère, difficile à surpendre, portant sur les leucocytes polynucléaires, puis une hyperleucocytose progressive, bientôt suivie d'une mononucléose tardive. Pour les toxines, d'ailleurs, encore plus que pour les bactéries, le degré de la leucocytose varie singulièrement, selon la dose et la toxicité de la toxine injectée, selon la susceptibilité de l'animal. La plupart des protéines microbiennes sont douées cependant, comme les microbes, de propriétés chimiotaxiques positives. C'est ainsi que la pyocyanine retirée du bacille pyocyanique par Buchner, détermine une leucocytose considérable, comme l'a vu ce dernier et comme l'a confirmé Rieder.

§ V. — **Mécanisme pathogénique des leucocytoses infectieuses.**

L'étude des leucocytoses expérimentales, comme celles des maladies infectieuses humaines, montre donc que la formule sanguine, au cours des infections et intoxications, passe en général par des stades successifs, dont quelques-uns peuvent être éphémères et, par suite, rester inaperçus, mais qui manquent rarement, lorsqu'il s'agit tout au moins d'une infection curable. Ces quatre stades, *hypoleucocytose*, *polynucléose*, *mononucléose*, *éosinophilie*, constituent, pour ainsi dire, la formule hémoleucocytaire générale de l'état infectieux [1].

Le mécanisme pathogénique de ces diverses réactions a soulevé de nombreuses hypothèses, dont nous allons donner un aperçu sommaire.

Hypoleucocytose initiale. — Deux théories cherchent à expliquer l'hypoleucocytose qu'on observe au début de la plupart des infections humaines ou expérimentales.

La première, qui a été soutenue par Löwit [2] prétend qu'à la suite de la pénétration brutale des microbes ou des toxines dans le torrent circulatoire, il se produit une destruction d'un grand nombre de leucocytes, en particulier des leucocytes polynucléaires. Cette leu-

[1] Loeper. La formule leucocytaire des infections et intoxications. *Arch. de parasit.*, t. VI, nº 4, p. 521.

[2] Löwit. *Studien z. Phys. und. Path. des Blutes.*, 1892.

colyse n'a pas été en général constatée par les hématologistes, ce qui ruine la théorie de Löwit ; Lacapère dit cependant qu'à la suite d'injection de microbes dans les veines du lapin, il a vu dans le sang des amas de polynucléaires en voie de désintégration ; le noyau encore bien coloré était entouré d'un amas protoplasmique diffluant dans lequel on apercevait des granulations amphophiles colorées en rose vif.

Pour les partisans de la deuxième théorie, l'hypoleucocytose initiale n'est qu'apparente, le nombre total des leucocytes du sang n'est ni augmenté, ni diminué, la répartition des leucocytes dans les vaisseaux seule se trouve modifiée (Schultze).

Les recherches de Metchnikoff, de Werigo, de Goldscheider et Jacob, ont montré qu'à la suite de la pénétration de substances irritantes dans le sang, il se produit une véritable répulsion des leucocytes polynucléaires qui se réfugient dans les organes profonds : dans la rate et surtout dans le foie, à la suite d'inoculation de bactéridie charbonneuse dans les veines du lapin (Wérigo) ; dans les capillaires du poumon (Goldscheider et Jacob).

On peut se demander, en s'appuyant sur les expériences de Werigo, si l'hypoleucocytose apparente ne tient pas simplement à ce fait, que les microbes s'accumulant dans les capillaires des parenchymes très rapidement, les leucocytes sont attirés par leur influence chimiotaxique et émigrent dans les capillaires viscéraux ; l'intensité des phénomènes de phagocytose constatés par Wérigo dans le foie, 5 minutes après l'injection de bactéridie charbonneuse est en faveur de cette hypothèse.

Les lymphocytes du sang, comme le fait remarquer Levaditi, ne semblent pas subir la même chimiotaxie négative que les polynucléaires, ils persistent dans le sang périphérique dont la formule se trouve ainsi modifiée.

2° Hyperleucocytose avec polynucléose. — Pour Schultze, cette hyperleucocytose n'est, comme la leucopénie initiale, qu'une apparence ; elle tiendrait à ce que les leucocytes accumulés au stade précédent dans les capillaires profonds, émigrent dans les capillaires superficiels.

La théorie de Schultze est inexacte ; il suffit d'examiner la richesse

en leucocytes des capillaires centraux et périphériques, pour voir qu'il y a bien une augmentation réelle du nombre des leucocytes. Cette augmentation pourrait s'opérer, d'après Buchner et Rœmer, directement dans le courant sanguin. Les auteurs en veulent pour preuve les amas de leucocytes polynucléaires déjà signalés dans ce cas par Everard Demoor et Massart, Goldscheider et Jacob.

Pour Goldscheider et Jacob, ces amas ne seraient autre chose que des thrombus leucocytaires en circulation dans le sang.

La théorie de Schwer et Löwy, qui veut que les polynucléaires naissent des leucocytes diapédèsés et collectés déjà au niveau des foyers inflammatoires, ne saurait être discutée longtemps ; elle ne saurait d'ailleurs rendre compte d'un grand nombre de leucocytoses qui peuvent exister sans qu'il y ait aucun foyer de leucocytose locale.

La plupart des expérimentateurs se rallient à l'opinion d'Ehrlich, de Metchnikoff, et attribuent l'hyperleucocytose polynucléaire à l'action chimiotaxique des microbes et des diverses substances en circulation dans le sang.

L'observation montre, en outre, que le processus est d'ordre beaucoup plus général et peut se produire sous l'influence de facteurs très divers. Buchner a vu que certains principes résultant de la destruction des tissus, ou de la transformation des albumines, jouissent des mêmes propriétés chimiotaxiques que les toxines ; les albumines elles-mêmes, certains extraits organiques jouissent de la même propriété.

La chimiotaxie elle-même ne suffit pas à expliquer le mécanisme de l'hyperleucocytose ; il n'y a pas seulement issue des leucocytes polynucléaires ou mononucléaires hors des organes hématopoïétiques, il y a, avant tout, excitation des organes hématopoïétiques, qui produisent une plus grande quantité de leucocytes. L'étude de ces organes nous fournira des preuves multiples de leur suractivité fonctionnelle ; elle nous montrera, en outre, que les divers organes hématopoïétiques ne réagissent pas tous de la même façon au même moment et sous les mêmes influences, mais que selon la nature du virus, selon son degré d'activité, selon l'époque de la maladie, la réaction porte de préférence sur les organes lymphoïdes ou sur les organes myéloïdes.

3° MONONUCLÉOSE. — La mononucléose qui succède à la polynucléose semble résulter, comme cette dernière, d'une suractivité de certains organes hématopoïétiques.

Ehrlich, qui admet que cette mononucléose provient de l'hyperactivité des ganglions lymphatiques, la désigne sous le nom de *leucocytose passive*, voulant dire par là que les leucocytes de cette variété, n'étant pas doués de mouvements amiboïdes comme les leucocytes polynucléaires, ne pénètrent pas dans le sang en vertu de leur activité propre *(leucocytose active)*, mais passivement, parce qu'ils sont déversés en excès dans le sang.

Cette distinction d'Ehrlich ne repose peut-être pas sur des bases aussi solides qu'elle le paraît ; nous savons aujourd'hui que dans les infections à mononucléose, il s'agit souvent de grands mononucléaires, de macrophages, par conséquent de cellules mobiles, aptes à subir une action chimiotaxique de la part des microbes, comme les leucocytes polynucléaires.

Il faudrait distinguer à ce point de vue, d'ailleurs, la mononucléose relative que l'on observe au stade initial d'hypopolynucléose et la mononucléose absolue, que l'on voit dans les cas d'hyperleucocytose ; la seconde seule, qui traduit un processus de réaction, mérite en réalité d'être appelée mononucléose.

Ainsi, la formule leucocytaire à mononucléaire de la fièvre typhoïde à sa période d'état, est plutôt une hypopolynucléose qu'une mononucléose ; elle ne devient véritablement une mononucléose qu'aux approches de la convalescence.

Nous verrons dans la suite quelle signification pathogénique on peut attribuer à cette mononucléose, qui contribue certainement à assurer la police de la circulation sanguine, mais dont le rôle principal semble être la production des antitoxines et l'établissement de l'immunité.

On doit se demander, enfin, si l'hypoleucocytose avec mononucléose relative, qui s'observe dans certains états infectieux, n'est pas due à la *dilution sanguine* par le plasma interstitiel et par la lymphe, qui, en augmentant la masse du sang, diminue le nombre relatif des polynucléaires, sans modifier celui des mononucléaires apportés par la lymphe.

ÉOSINOPHILIE. — Le mécanisme de la genèse de cette éosinophilie est encore très obscur ; comme le fait remarquer Levaditi, le fait le plus net, sans parler de la diminution pendant l'infection et du stade d'augmentation dans la période de convalescence, est le balancement qui existe entre la leucocytose polynucléaire neutrophile et l'éosinophilie : comme si les principes chimiotaxiques qui attirent les neutrophiles repoussaient les éosinophiles et inversement (Levaditi). Bien que les leucocytes éosinophiles possèdent la fonction phagocytaire, le moment même de leur apparition à la fin de la maladie montre que leur augmentation est liée à toute autre cause, peut-être à la résorption des déchets cellulaires, comme le suppose Levaditi ; pour Loeper, les éosinophiles, dont le protoplasma renferme, au dire de certains auteurs, des particules nutritives, auraient peut-être à cette époque critique de la maladie, un rôle dans la réparation des tissus.

§ VI. — **Rapport entre la formule leucocytaire et l'évolution de l'infection. — Valeur pronostique des leucocytoses.**

La conception moderne sur le rôle des phagocytes dans la défense de l'organisme avait conduit à admettre un rapport direct entre l'intensité de la leucocytose et de la polynucléose et l'évolution favorable de la maladie.

Sadler, Rieder, Tchistowitch ont montré la gravité des cas de pneumonie dans lesquels le chiffre des globules blancs tombe au-dessous de la normale. Figenschau [1] a vu que sur 42 pneumonies accompagnées d'hyperleucocytose polynucléaire, 6 cas seulement avaient été mortels, tandis que sur 8 cas de pneumonie sans hyperleucocytose ou même avec hypoleucocytose, 5 ont été suivis de mort. Dans les septicémies, la constatation d'une hypoleucocytose, au lieu de l'hyperleucocytose habituelle, entraîne de même un pronostic toujours fatal.

L'expérimentation mène à des conclusions identiques. Tchistowitch, Notta Coco ont vu que l'inoculation du pneumocoque au lapin détermine la leucopénie lorsque le microbe est très virulent, et l'hyperleucocytose intense lorsqu'il est atténué.

[1] FIGENSCHAU, *Norsk. mag. for Lægevidenskaben*, mars 1902.

L'étude de la formule sanguine, dans les états pathologiques précités, nous montre aussi la signification favorable de la polynucléose. C'est ainsi que, d'après Besredka, le nombre des polynucléaires, très considérable dans le sang des individus atteints de diphtérie lorsque la maladie tend vers la guérison, est au contraire peu élevé et subit une diminution progressive dans les formes graves ; il tombe même au-dessous de la normale dans les cas mortels.

Si l'absence de leucocytose ou la leucopénie est un indice défavorable dans les infections qui, comme la pneumonie, la diphtérie, etc., s'accompagnent ordinairement d'hyperleucocytose et de polynucléose, il faut cependant se garder de conclure que le pronostic de la maladie est d'autant plus favorable que le degré de la leucocytose et de la polynucléose est plus élevé.

L'étude des courbes quantitatives et qualitatives de la leucocytose dans la pneumonie, la scarlatine, l'érysipèle, nous montre que la question est plus complexe. Dans la pneumonie, d'après Hayem, on compte 8 000 à 12 000 leucocytes dans les cas légers, 18 000 à 20 000 dans les formes moyennes, et un chiffre plus considérable dans les formes graves. On trouve de même, dans l'érysipèle, 7 000 à 8 000 leucocytes dans les cas légers, 12 000 à 20 000 dans les cas graves. Dans la scarlatine, d'après Kotschetkoff, le nombre des leucocytes serait de 10 000 à 20 000 dans les cas légers, 20 000 à 30 000 dans les cas moyens, plus de 30 000 dans les cas graves.

Des faits analogues s'observent dans certaines formes d'intoxication expérimentale. J. Nicolas et P. Courmont, dans l'intoxication rapide par des doses massives de toxine diphtérique, ont constaté souvent une hyperleucocytose extrêmement élevée, comme si l'organisme employait toutes ses forces pour réagir contre l'intoxication.

De ces statistiques, il résulte que l'*intensité de l'hyperleucocytose* est en rapport direct avec *la gravité de la maladie.*

Un rapport de même ordre s'établit entre le degré de la polynucléose et la gravité de la maladie. Dans la pneumonie, d'après Loeper, le chiffre des polynucléaires qui est de 85 p. 100 dans les cas moyens, s'élève progressivement et atteint 95 p. 100 dans les cas mortels. Il en est de même dans l'érysipèle et dans la scarlatine.

Si dans les infections qui s'accompagnent ordinairement de leucocytose polynucléaire, l'excès même de la réaction est un indice de gravité, il en est de même pour les maladies qui, comme la fièvre typhoïde et la malaria, déterminent une mononucléose et, en général, une faible réaction leucocytaire ; ainsi, dans la fièvre typhoïde, d'après Rieder, Jez, Turck, une diminution rapide et très marquée du nombre des leucocytes serait l'indice d'une aggravation de la maladie, surtout si cette diminution du nombre des globules blancs s'accompagne d'une chute du nombre des lymphocytes, alors que la proportion de ceux-ci était élevée auparavant. Au contraire, suivant Nœgeli [1], l'augmentation précoce du nombre des lymphocytes est d'un pronostic favorable. Pourtant, dans cette maladie, il faut se rappeler que, comme l'ont signalé Courmont et Barbaroux, la formule hémoleucocytaire est sujette à d'assez grandes variations, et qu'on peut voir des cas mortels, aussi bien que certaines formes bénignes, présenter de l'hyperleucocytose. Il faut donc être réservé dans l'application de la formule leucocytaire au pronostic.

Dans la malaria, Rogers a noté que les cas légers s'accompagnent d'une faible diminution du nombre des leucocytes, tandis que les cas graves, avec anémie intense, se traduisent par une leucopénie considérable, le nombre des globules blancs pouvant tomber au-dessous de 2 000 et même de 1 000.

Dans les maladies telles que la variole, qui ont pour formule régulière l'hyperleucocytose avec mononucléose, la loi pronostique est la même ; l'absence de réaction aussi bien que l'excès de réaction leucocytaire sont des indices de gravité.

Les formes hémorragiques de la variole s'accompagnent, en général, d'une réaction leucocytaire plus faible que les autres formes, et même on peut y voir de la leucopénie comme dans les observations de Verstræten, de Pick, de Weil. Les formes suppurées s'accompagnent ordinairement d'une leucocytose plus marquée que la varioloïde. On doit aussi attribuer une signification pronostique à la chute brusque du nombre des leucocytes qui, dans certains cas, précède d'un jour la terminaison fatale. La diminution excessive des polynucléaires est encore d'un mauvais pronostic.

[1] Nœgeli. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, t. LXVII, p. 279.

La recherche des éosinophiles dans le sang des sujets atteints d'une maladie infectieuse sert aussi de base à l'établissement du pronostic. Nous avons vu, en effet, que ces cellules disparaissent pendant la phase aiguë des infections pour reparaître et même augmenter au moment de la guérison ; l'éosinophilie est un indice de convalescence. Quand les éosinophiles persistent au cours de la maladie, c'est une preuve que l'infection n'a pas une gravité excessive. Bowie a insisté sur la valeur pronostique des éosinophiles chez les scarlatineux. Picchi et Pieraccini, Nœgeli ont montré que dans la fièvre typhoïde, la persistance des éosinophiles au moment de l'acmé de la maladie, ou leur réapparition à la 2e ou 3e période sont d'un pronostic favorable.

On peut, d'une façon un peu schématique, résumer tous ces faits dans les proportions suivantes :

A. — Dans les maladies à hyperleucocytose ordinaire, il faut distinguer trois cas :

1° Infections très légères qui provoquent à peine une hyperleucocytose ;

2° Infections suraiguës qui empêchent toute réaction leucocytaire ;

3° Entre les deux extrêmes, toute la gamme des infections dans lesquelles la réaction leucocytaire existe et semble proportionnelle à la gravité de la maladie.

B. — Dans les maladies à hypoleucocytose habituelle, l'infection est d'autant plus sévère que la leucopénie est plus marquée.

On comprend assez facilement que dans les maladies qui d'ordinaire s'accompagnent d'hyperleucocytose, certaines formes suraiguës puissent se comporter, au point de vue de la formule hématologique, comme les maladies qui déterminent ordinairement de la leucopénie. Ne voyons-nous pas en clinique certaines formes très graves de pneumonie, d'érysipèle, de septicémie, etc., revêtir l'allure typhoïde et mériter, par leur apparence symptomatique, le nom d'état typhoïde qui leur est parfois donné ? Par suite de son excessive virulence, le microbe a paralysé toutes les réactions de défense organique, et s'est comporté comme les virus qui, par leur essence même — tel le virus typhique — annihilent d'emblée les puissances réactionnelles des organes hématopoïétiques.

On comprend plus difficilement que l'hyperleucocytose et la polynucléose excessives puissent être d'un pronostic défavorable et qu'on puisse voir groupés parmi les formes mortelles, des cas à leucopénie et des cas à hyperleucocytose excessive.

Il y a là une antinomie qui ne laisse pas que de choquer l'esprit. Cette antinomie n'existe qu'en apparence ; elle provient de la signification fausse que nous attachons à l'hyperleucocytose. Associant l'idée de leucocytose à celle de phagocytose et, par suite, à celle de réaction de défense, on est arrivé à penser que plus la leucocytose est intense, plus la défense doit être énergique et le pronostic favorable.

Même en admettant, ce qui n'est pas démontré, que l'hyperproduction des leucocytes et la leucocytose qui en résulte aient surtout pour fin de débarrasser l'organisme des bactéries par la phagocytose, il ne s'ensuit pas qu'il y ait une équation nécessaire entre l'intensité de la réaction leucocytaire et la bénignité de la maladie. En effet, la production des leucocytes est en raison directe des besoins de l'organisme en face de l'infection ; plus le nombre des microbes est considérable, plus les foyers infectieux sont multipliés ou étendus, plus il faut de leucocytes pour la lutte, et, par suite, plus la leucocytose est intense.

La leucocytose ne doit donc pas être considérée comme une réaction d'immunité, elle n'a que la valeur d'une réaction d'infection, d'une réaction de défense ; et l'on comprend que la mort puisse survenir lorsque l'infection est excessive, malgré que l'organisme lui ait opposé une forte réaction leucocytaire.

En résumé, dans les infections graves avec leucopénie, l'organisme meurt sans se défendre ; dans les infections graves avec hyperleucocytose, l'organisme succombe malgré une défense énergique.

§ VII. — **Signification pathogénique des leucocytoses** [1].

L'examen du sang montre que les formules hémoleucocytaires des différentes maladies infectieuses se ramènent à un petit nombre de

[1] F. Bezançon et M. Labbé. Les leucocytes dans les maladies infectieuses. *Presse médicale*, 8 nov. 1902.

types distincts. Nous avons vu la leucocytose avec polynucléose commune à toutes les maladies inflammatoires, aux suppurations, à la pneumonie, à l'érysipèle, etc. ; nous avons vu la mononucléose commune à la malaria, à certaines périodes de la tuberculose et de la syphilis, à la coqueluche ; enfin la mononucléose, avec apparition de quelques formes anormales, commune à la variole et à la varicelle.

Y a-t-il un lien entre les diverses maladies qui possèdent la même formule, et le même mode de réaction implique-t-il, pour ces maladies, une parenté étiologique [1] ?

Le tableau synoptique des diverses infections, classées d'après leur formule hémoleucocytaire, semble le démontrer. La leucocytose poynucléaire est l'apanage des états inflammatoires que les recherches bactériologiques nous ont montrés être la résultante de l'action des microbes saprophytes aérobies, hôtes habituels de nos téguments et de nos muqueuses comme le staphylocoque, le streptocoque, le pneumocoque, etc. La réaction leucocytaire est la même dans ces différents cas (suppurations chaudes, érysipèle, septicémies, pneumonie, etc.), et ses variations tiennent plus à l'intensité du processus qu'à la nature du germe qui l'a mis en œuvre.

Des affections dues à ces parasites autochtones il faut rapprocher, au point de vue du mode des réactions leucocytaires, la diphtérie et la blennorrhagie ; le bacille de Loeffler et le gonocoque déterminent en effet les mêmes réactions locales et générales que le pneumocoque ou le staphylocoque. Enfin la scarlatine, qui possède, au point de vue clinique, tant de points de contact avec les infections streptococciques, s'en rapproche aussi par sa formule hémoleucocytaire, alors qu'elle se sépare des autres fièvres éruptives.

D'autre part, la leucocytose mononucléaire est la caractéristique des maladies spécifiques, causées par l'introduction et la pullulation de germes étrangers à l'organisme, chacune de ces maladies apportant d'ailleurs, en raison même de sa spécificité, une variante dans

[1] D'après Roger, la réaction polynucléaire ou mononucléaire de l'organisme serait en rapport avec le rang qu'occupent les germes microbiens dans la classification naturelle : les maladies à leucocytose polynucléaire seraient causées par les bactéries (bacilles, coccus, etc.), les maladies à mononucléose seraient dues aux protozoaires; ainsi, la malaria, produite par l'hématozoaire de Laveran, la variole, que Roger attribue, d'après ses recherches avec Weil, à un protozoaire, la coqueluche, la varicelle, la leucémie, que certains auteurs rapportent aussi à l'action des protozoaires, sont caractérisées par des mononucléoses.

la formule de la mononucléose. Ainsi la coqueluche et les oreillons produisent une hyperleucocytose lymphocytique ; la fièvre typhoïde une leucopénie avec mononucléose ; la variole et la varicelle, une mononucléose avec formes anormales.

Cette relation étant établie entre la formule hémoleucocytaire et la nature du virus, il est nécessaire de rappeler certains faits qui, loin de diminuer la valeur du rapprochement précédent, montrent seulement qu'il n'y a pas, entre le mode de réaction de l'organisme aux infections par les microbes autochtones et aux maladies spécifiques, de démarcation absolue.

S'il est bien vrai que, dans la grande majorité des cas, la leucocytose polynucléaire traduise le mode de réaction de l'organisme aux microbes autochtones, il faut se rappeler que, dans certains états infectieux dus à ces germes, par suite de la virulence insolite du microbe ou de la faiblesse anormale de résistance de l'organisme, la réaction leucocytaire vient à manquer : en même temps que la maladie prend en clinique le masque des états typhoïdes, l'examen du sang révèle non plus l'hyperleucocytose avec polynucléose habituelle, mais l'hypoleucocytose, la leucopénie, comme dans la fièvre typhoïde.

Il ne faut pas oublier non plus que, dans les maladies spécifiques à mononucléose, il est de règle d'assister, au début de la maladie, à une ébauche plus ou moins marquée de polynucléose. Le fait a été signalé à la période d'invasion de la rougeole et au début de la fièvre typhoïde.

Par contre, l'étude de la formule hémoleucocytaire des affections dues aux microbes autochtones au moment de la convalescence, nous montre qu'à cette période la polynucléose disparaît et que s'ébauche une réaction mononucléaire, comme dans les maladies spécifiques ; dans certains cas même (convalescence de la diphtérie, de la pneumonie), on voit apparaître dans le sang des formes cellulaires anormales, notamment quelques myélocytes, comme il est de règle au cours de la variole pendant la période d'état.

Certaines maladies aiguës à rechute, comme la fièvre paludéenne et la fièvre récurrente, ont une formule sanguine qui participe à la fois de la polynucléose et de la mononucléose ; la polynucléose

passagère est la réaction du début de l'accès et fait place dès la fin de celui-ci et dans l'intervalle des rechutes, à la mononucléose.

Pour les maladies infectieuses chroniques, comme la tuberculose et la syphilis, la longue durée et l'irrégularité de l'évolution empêchent d'établir la formule hémoleucocytaire de l'ensemble de la maladie. L'examen du sang montre tantôt de la polynucléose, tantôt une réaction de mononucléose. La polynucléose correspond peut-être, comme l'ont fait remarquer Achard et Loeper, au début des poussées évolutives, tandis que la mononucléose est la réaction fondamentale de la maladie. C'est du moins ce qui semble résulter de l'étude des réactions nodulaires que déterminent dans les tissus l'agent de la syphilis et le bacille tuberculeux.

La formule hémoleucocytaire a donc une signification très complexe. La nature du virus, son degré d'activité, son mode de pénétration, le plus ou moins de résistance du terrain, l'époque de la maladie, et bien d'autres conditions encore interviennent dans sa constitution.

Par cela même qu'elle traduit la manière dont l'organisme se comporte vis-à-vis des microbes et des toxines, la formule hémoleucocytaire offre comme un schéma de ce qui se passe dans l'intimité des tissus au cours des infections.

Elle est l'image des réactions locales que suscitent les microbes à leur contact, au niveau du foyer morbide primitif, et des réactions secondaires qui se produisent à distance dans les organes hématopoïétiques ; le sang n'intervient que comme véhicule des éléments nécessaires à la défense organique, éléments qui, formés dans les organes hématopoïétiques, vont être déversés au niveau des foyers morbides.

Un coup d'œil rapide, jeté sur le mécanisme de la défense de l'organisme contre les bactéries, va nous permettre de mettre en relief la fonction spéciale remplie par chacune des deux principales variétés de leucocytes.

Lorsqu'il s'agit d'affections causées par les germes qui vivent en commensaux à la surface de nos téguments et de nos muqueuses, l'organisme, déjà accoutumé à ces germes, oppose à leur effraction une mobilisation massive et brutale de leucocytes polynucléaires.

Les organes hématopoïétiques, la rate et la moelle osseuse en particulier, sont le siège d'une hyperactivité fonctionnelle qui aboutit au déversement dans le sang d'une quantité considérable de leucocytes polynucléaires, et à l'afflux de ceux-ci au niveau du foyer morbide où s'est arrêté le germe envahisseur.

Dans ce genre d'infections, la polynucléose suffit à assurer la défense pendant toute la durée de la maladie ; les leucocytes mononucléaires n'interviennent point pendant la période d'état. Ce n'est qu'au moment de la convalescence, alors que se produit une immunité transitoire de l'organisme, qu'on voit apparaître une ébauche de mononucléose.

Dans les maladies spécifiques, dues à des germes étrangers à l'organisme et venus du dehors, la pénétration de ces germes provoque tout d'abord, comme dans les maladies saprophytiques, une réaction de polynucléose ; mais celle-ci, insuffisante à protéger l'organisme, n'est qu'ébauchée, transitoire : le polynucléaire fait place rapidement au mononucléaire, qui va devenir le véritable agent de la lutte contre la bactérie spécifique.

Pour la tuberculose, comme l'ont montré les recherches expérimentales, on voit d'abord les leucocytes polynucléaires affluer au contact des bacilles et même les englober dans leur protoplasma ; cependant ils ne peuvent accomplir la destruction du bacille, et le véritable processus de défense ne commence qu'avec l'arrivée des leucocytes mononucléaires qui seuls prennent part à la constitution des tubercules.

Dans la variole, les recherches de E. Weil ont montré l'intervention des mononucléaires et même de mononucléaires spéciaux ou myélocytes. Au niveau des pustules et des abcès, ainsi que dans le sang, on ne rencontre que ces mêmes mononucléaires. Les organes hématopoïétiques ont subi, sous l'influence du parasite, une irritation profonde qui aboutit, non plus seulement à une exagération de la fonction normale, mais à une déviation de cette fonction, par une sorte de retour à un processus qui ne se voit ordinairement que dans la vie embryonnaire.

Dans la fièvre typhoïde, la réaction polynucléaire provoquée par le bacille d'Eberth n'est que transitoire ; rapidement les réactions

leucocytaires semblent suspendues : le sang présente de l'hypoleucocytose ; les organes hématopoïétiques sont le siège d'altérations nécrotiques bien plus que de phénomènes réactionnels (F. Bezançon). Il se produit cependant une ébauche de réaction du tissu lymphoïde, que traduit la mononucléose observée dans le sang et même quelquefois dans certains foyers de suppuration (Launois et Weil).

En résumé, la leucocytose polynucléaire, qui se voit au début de toute infection banale ou spécifique, au moment de toute poussée évolutive des infections chroniques, enfin pendant toute la durée des infections dues aux germes autochtones, nous apparaît tout d'abord comme la réaction mise en jeu par l'organisme chaque fois qu'une infection, par son acuité, nécessite un effort précoce et rapide.

Réaction initiale, suffisante dans les infections superficielles dues à des germes peu résistants, la polynucléose se montre insuffisante lorsqu'il s'agit de débarrasser l'organisme de germes difficiles à détruire. Elle doit alors faire place à la mononucléose, réaction plus lente à se produire, mais plus durable, capable seule de triompher d'une infection profonde et d'assurer la destruction des germes résistants.

§ VIII. **Rapport de la formule leucocytaire avec l'immunisation de l'organisme.**

L'étude synthétique des formules hémoleucocytaires des maladies infectieuses permet d'établir un rapport étroit entre la mononucléose du sang et la constitution de l'immunité à la suite de l'infection [1].

1° Maladies a polynucléose. — Un coup d'œil jeté sur les maladies dont la réaction est caractérisée essentiellement par la polynucléose montre que ces états morbides n'entraînent pas en général à leur suite d'immunité durable.

La leucocytose polynucléaire est en effet avant tout l'apanage des états inflammatoires que les recherches bactériologiques ont montrés être la résultante de l'action des microbes aérobies, hôtes habituels de nos téguments et de nos muqueuses, comme le staphylocoque,

[1] F. Bezançon et M. Labbé. Mononucléose et immunité. *Presse médicale*, 9 mai 1903.

le streptocoque, le pneumocoque, etc. Le phlegmon, l'érysipèle, la pneumonie, les angines banales, etc., sont essentiellement récidivants ; loin de vacciner l'organisme, une première atteinte le prédispose plutôt à subir une infection similaire subséquente. La clinique nous offre sans cesse des exemples de ces furoncles, de ces érysipèles, de ces angines à répétition, de ces pneumonies récidivantes.

Sans discuter ici la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu, notons qu'il prend place à côté des maladies du groupe précédent, et par sa formule de polynucléose et par la facilité avec laquelle il récidive.

L'hyperleucocytose polynucléaire s'observe aussi dans l'angine diphtérique, la blennorrhagie, maladies pour lesquelles une première atteinte ne confère pas l'immunité.

La scarlatine seule, parmi les maladies qui s'accompagnent de polynucléose, semble faire exception à la règle. On considère encore volontiers, aujourd'hui, que cette maladie, comme les autres fièvres éruptives, ne récidive que rarement. Cette dernière proposition n'est peut-être pas cependant à l'abri de toute critique, surtout si l'on tient compte de ce que le cadre de la scarlatine est encore mal délimité ; déjà on en a retranché toutes les manifestations scarlatiniformes sujettes à récidive, la scarlatine traumatique, la scarlatine puerpérale, les érythèmes secondaires aux angines, à la fièvre typhoïde, à la diphtérie, etc., que l'on sait aujourd'hui être des manifestations de la streptococcie ; bien plus, l'extrême fréquence de l'infection streptococcique au cours de la scarlatine a conduit certains auteurs à se demander si la scarlatine elle-même ne devait pas être rayée du nombre des entités morbides, pour être rangée à son tour dans le groupe des érythèmes scarlatiniformes infectieux.

Si, dans l'état actuel de la science, il est impossible de se prononcer, il n'en est pas moins intéressant de remarquer que c'est précisément cette fièvre éruptive dont la spécificité est si discutée, que sa formule hémoleucocytaire à polynucléose rapproche des infections banales.

2° Maladies a mononucléose. — Les maladies à mononucléose

sont, au contraire, celles qui laissent après elles une immunité assez solide pour que la récidive ne se produise pas ou soit exceptionnelle.

La mononucléose est, en effet, la formule de maladies spécifiques telles que la coqueluche et les oreillons, des fièvres éruptives, variole, vaccine, varicelle, rougeole, de la fièvre typhoïde et du typhus.

Si, en raison même de la spécificité de ces diverses maladies, il existe des variantes dans la formule générale de la mononucléose, si la lymphocytose caractérise surtout la coqueluche et les oreillons, la mononucléose avec réaction myélocytaire, la variole et la varicelle, l'hypoleucocytose avec mononucléose relative, la fièvre typhoïde ; si ces différences individuelles sont suffisamment marquées, pour contribuer au diagnostic de ces diverses maladies, il n'en reste pas moins vrai que, au point de vue hématologique, le trait essentiel à toutes ces maladies c'est la présence en excès des lymphocytes et des grands mononucléaires dans le sang.

Cette mononucléose elle-même va en s'exagérant à mesure que la maladie approche de la guérison ; ainsi, pour ne parler que de la fièvre typhoïde, c'est soit au moment de la défervescence, soit au cours de la convalescence que la mononucléose atteint son maximum, et qu'on constate 20 à 30 p. 100 de grands leucocytes mononucléaires, comme l'ont montré Chantemesse et Millet.

L'apparition précoce de la mononucléose au cours de la période d'état de la maladie, la persistance de cette réaction pendant toute cette période et pendant la convalescence, telle semble être la condition du développement d'une immunité solide dans l'organisme infecté.

Dans la vaccine expérimentale du lapin, Dominici a vu de même la mononucléose apparaître le 6[e] jour, c'est-à-dire au moment où se constitue l'immunité vaccinale.

3° MONONUCLÉOSE DE LA CONVALESCENCE DANS LES MALADIES A POLYNUCLÉOSE. — L'étude de la formule leucocytaire de la convalescence des maladies à polynucléose vient encore confirmer le rapport que nous avons établi entre la mononucléose et l'établissement de l'immunité.

Au moment de la convalescence de ces maladies, la polynucléose disparaît et une réaction mononucléaire s'ébauche.

L'inversion de la formule hémoleucocytaire est brusque dans les maladies à crise comme la pneumonie, ou bien comme dans les suppurations qui s'ouvrent au dehors ; elle est plus lente dans les maladies qui présentent une défervescence irrégulière ou en lysis comme le rhumatisme articulaire aigu, la scarlatine, la diphtérie. Au lieu de revenir à l'équilibre leucocytaire physiologique, le sang présente, en même temps qu'une diminution du nombre des polynucléaires, une augmentation réelle plus ou moins marquée de celui des mononucléaires. Ainsi dans l'érysipèle, comme l'ont montré Chantemesse et Rey, les lymphocytes qui étaient rares dans la période fébrile, augmentent de nombre au moment de la chute de la fièvre et surtout quand la guérison se confirme.

L'époque même à laquelle on rencontre cette mononucléose, aux approches de la convalescence, trahit encore le rapport qui existe entre la mononucléose et les phénomènes d'immunité. Il semble bien qu'ici encore, dans les maladies à polynucléose, le stade terminal de mononucléose soit en rapport avec le développement de l'immunité transitoire qui marque la fin de ce genre d'infection.

Ce qui le prouve encore, c'est que dans les cas d'érysipèle ou de pneumonie où il se produit une rechute, la polynucléose persiste et la mononucléose n'apparaît pas, bien que la température ait baissé et que la crise se soit produite en apparence. L'absence de mononucléose concorde avec l'absence d'immunité temporaire.

Que l'on considère donc les maladies à mononucléose ou les maladies à polynucléose, on voit que dans l'un et l'autre cas, la réaction mononucléaire semble être en rapport avec la constitution de l'immunité ; mais tandis que dans les premières, où la mononucléose est précoce, intense, durable, l'immunité est solide et persistante, dans les secondes, où la mononucléose est tardive, légère, transitoire, l'immunité est elle-même faible et passagère.

4° Mononucléose dans la période intercalaire des maladies intermittentes. — Les maladies intermittentes, comme la fièvre récurrente et le paludisme, apportent une preuve de plus à la théorie que nous avons énoncée des rapports de la mononucléose avec l'immunité.

Dans la fièvre récurrente, comme dans la fièvre paludéenne, à la

polynucléose qui accompagne le début de l'accès et l'invasion du sang par le parasite, fait suite un stade de mononucléose qui correspond à la fin de l'accès et à la période de temps qui le sépare de l'accès subséquent.

Cette mononucléose correspond précisément à la phase de la maladie pendant laquelle le parasite ne peut plus se développer dans le sang, et où l'on peut admettre qu'une immunité relative s'est développée.

Dans ces deux maladies d'ailleurs, une première atteinte est susceptible de conférer un certain degré d'immunité ; le fait est signalé du moins par Metchnikoff pour la fièvre récurrente ; il en serait de même pour le paludisme, d'après les observations de Koch, qui a vu que des sujets, ayant présenté dans leur enfance des manifestations paludéennes, étaient réfractaires dans la suite à de nouvelles inoculations.

5° Mononucléose de certains stades des maladies chroniques. — Pour les maladies chroniques, telles que la tuberculose et la syphilis, dans lesquelles la formule hémoleucocytaire paraît être surtout une mononucléose entrecoupée de polynucléose au moment des poussées aiguës, la corrélation entre la mononucléose et l'immunité est beaucoup plus obscure. Il est difficile d'ailleurs de parler d'immunité [1] pour des maladies dont l'évolution dans le temps n'est pas limitée, et qui, même lorsqu'elles semblent guéries, sont encore sujettes à des retours offensifs.

On peut supposer cependant que la mononucléose du sang, traduisant les phénomènes intimes qui s'accomplissent au niveau des tissus, correspond à l'effort que fait l'organisme pour englober le parasite et limiter son action, et qu'elle est en rapport avec des tentatives partielles d'immunisation.

Rôle de la mononucléose dans la production de l'immunité. — La corrélation entre la mononucléose du sang et l'état d'immunité de

[1] L'impossibilité pour un syphilitique de contracter un nouveau chancre à la suite d'une contamination nouvelle, ne saurait être comparée à l'immunité qui succède aux infections aiguës. Il s'agit là de phénomènes d'ordre différent. Pour la tuberculose, la possibilité de réinfection multiple est un fait d'observation indiscutable.

l'organisme étant admise, il nous reste à établir le rôle que joue cette mononucléose dans l'institution du phénomène.

Ce que nous connaissons des fonctions du leucocyte mononucléaire nous permet-il de comprendre comment il intervient dans l'immunisation ?

1° *Rôle phagocytaire des mononucléaires.* — Le mononucléaire est un leucocyte essentiellement adapté à la phagocytose, et joue comme phagocyte un rôle bien nettement défini. Metchnikoff a opposé la fonction du mononucléaire ou macrophage à celle du polynucléaire ou microphage, et a montré que tandis que le polynucléaire englobe et est susceptible de détruire les bactéries peu résistantes, le mononucléaire est avant tout l'agent d'englobement de tous les corps étrangers de digestion difficile : cellules usées (leucocytes polynucléaires, hématies, cellules des tissus), microbes résistants (bacille tuberculeux, bacille de la lèpre, etc.), spores microbiennes, etc.

Cette destruction des corps étrangers se ramène à une sorte de digestion intra-cellulaire, et est due à une diastase particulière, la macrocytase, différente de la microcytase sécrétée par le leucocyte polynucléaire. La macrocytase a pu être isolée des organes riches en mononucléaires, tels que la rate, les ganglions, le grand épiploon. Tandis qu'elle ne possède qu'une action destructive très peu marquée sur les bactéries banales, elle agit au contraire très puissamment sur les cellules animales et sur les bactéries pathogènes des maladies chroniques.

La fonction phagocytaire des leucocytes mononucléaires, si importante qu'elle soit à la période terminale des maladies pour débarrasser l'organisme des dernières bactéries qui l'infectent et surtout des déchets cellulaires et pour amener la guérison, ne peut rendre compte de l'établissement de l'immunité. C'est dans une seconde fonction des leucocytes mononucléaires que doit être cherchée l'explication du rapport que nous avons établi entre la mononucléose et l'immunité.

2° *Rôle des mononucléaires dans la production des antitoxines.* — Les macrophages semblent, comme l'a montré Metchnikoff, être la source principale des antitoxines ; ainsi, c'est dans les maladies où l'englobement des microbes est fait beaucoup plus par les macro-

phages que par les microphages, que le sang accuse un pouvoir antitoxique incontestable. Dans la peste, d'après Roux, dans la fièvre typhoïde, d'après Deutsch, infections dans lesquelles les microbes sont englobés par les macrophages, le sérum acquiert non seulement des propriétés antimicrobiennes, mais encore des propriétés antitoxiques ; les macrophages qui ont englobé les bacilles, les digèrent en effet, et cette digestion aboutit à la production dans le sérum de la substance antitoxique préventive.

Metchnikoff signale encore un fait qui plaide en faveur du rôle des macrophages dans la production des antitoxines : le caïman, dont le système leucocytaire est constitué surtout par des leucocytes polynucléaires éosinophiles peu phagocytaires et par des macrophages, est de tous les êtres connus, celui qui fabrique le plus vite et le plus facilement des antitoxines.

Ce rôle prépondérant des macrophages dans la production des anticorps rend compte assez bien de la production de l'immunité solide à la suite des infections qui éveillent surtout une réaction de mononucléose, et de l'établissement de l'immunité légère au moment de la poussée de mononucléose transitoire qui marque la terminaison des infections banales à polynucléaires.

La constatation d'un rapport entre la réaction de mononucléose et l'état d'immunité n'a pas seulement un intérêt spéculatif, mais peut être l'origine d'une direction thérapeutique.

Il semble, en effet, qu'il y aurait intérêt, dans certaines maladies, à stimuler la formation en excès de mononucléaires pour aider à la phagocytose et à la sécrétion des antitoxines ; de même que certaines substances telles que les nucléines, la spermine, qui provoquent des leucocytoses polynucléaires, ont pu être préconisées dans le traitement des infections à polynucléose, de même on peut se demander si l'emploi de certaines substances éveillant électivement la mononucléose ne pourrait pas être utilisé.

Localement déjà, Metchnikoff et ses élèves ont injecté de la pilocarpine pour éveiller une mononucléose dans le péritoine, et favoriser la lutte par les macrophages contre les substances toxiques et infectieuses introduites ensuite.

La quinine dans le traitement du paludisme, maladie où l'organisme se défend par le moyen des mononucléaires, a pour résultat, comme l'a montré Billet, d'exagérer dans des proportions considérables, et de prolonger la mononucléose que déjà éveille le parasite.

L'utilité de l'iode dans certaines affections chroniques, telles que la tuberculose et la syphilis, s'expliquerait peut-être par ce fait, que l'iode excite l'activité des organes lymphoïdes et produit une réaction intense de mononucléose[1].

AFFECTIONS PARASITAIRES

La caractéristique principale de la formule hémoleucocytaire chez les sujets atteints d'affections parasitaires est l'*augmentation du nombre des éosinophiles.*

Ankylostomasie. — Muller et Rieder[2], Zappert ont vu jusqu'à 17 p. 100, Leichtenstern jusqu'à 72 p. 100 de leucocytes éosinophiles. L'éosinophilie n'est cependant pas constante, comme le montre un cas de Zappert[3]. Il y a souvent en même temps une hyperleucocytose; mais dans les cas d'anémie très intense, on observe plutôt une hypoleucocytose.

Oxyures. — Dans les helminthiases produites par les oxyures, il y a généralement éosinophilie. Bucklers[4] a vu dans un cas 16 p. 100 d'éosinophiles; la proportion est quelquefois plus élevée, souvent elle l'est moins : Weil a vu dans un cas 4 à 5 p. 100 d'éosinophiles avec un chiffre de 7 000 à 8 000 leucocytes.

Ascarides. — La proportion est quelquefois considérable chez les sujets porteurs d'ascarides ; Bucklers a vu jusqu'à 19 p. 100 d'éosinophiles. Par contre, Limasset[5], dans trois cas, n'a trouvé que 3 p. 100 d'éosinophiles. Dans un cas, nous avons trouvé 6 p. 100 d'éosinophiles avec une légère polynucléose. Il n'y a pas en général d'hyperleucocytose, Schulze a vu cependant chez un

[1] M. Labbé et L. Lortat Jacob. Action de l'iode sur les tissus lymphoïdes. *Société de biologie*, 2 mai 1903.
[2] Muller et Rieder. *Deut. Arch. f. klin. Medicin*, Bd. 48, 1891.
[3] Zappert. *Zeitschrift. f. klin. Medicin*, Bd. XXIII, 1893.
[4] Bucklers. *Münch. med. Wochenschrift*, 1894, n° 2 et 3.
[5] Limasset. Thèse Paris, nov. 1901.

chien porteur d'ascarides 64 000 leucocytes. La leucocytose disparut sitôt après l'expulsion des vers.

Tœnias. — Chez les individus porteurs de tœnias, Leichtenstern, dans un cas, a trouvé 34 p. 100 d'éosinophiles; Bucklers 8,75 p. 100 ; Limasset jusqu'à 26 p. 100. L'éosinophilie n'est cependant pas constante, nous l'avons vu manquer chez des sujets porteurs de tœnia.

Avec le tœnia bothriocéphale, l'éosinophilie n'existerait que dans un petit nombre de cas, d'après Schaumann.

Anguillule intestinale. — Dans un cas de diarrhée causée par l'anguillule intestinale, Bucklers a trouvé 13,5 p. 100 d'éosinophiles.

Bilharzia hæmatobia. — Dans le sang d'un sujet atteint de bilharzia hæmatobia, Colles a trouvé une éosinophilie de 20 p. 100, avec 46 p. 100 de polynucléaires, sans anémie.

Filariose. — Dans la filariose, l'éosinophilie a été notée par Gulland [1], Calvert, Coles [2], Sicard et Blais [3], etc.; ordinairement, le nombre des éosinophiles varie de 4 à 8 p. 100, le nombre des polynucléaires est normal; il y a souvent en même temps une légère hyperleucocytose. Parfois, le nombre des éosinophiles peut être beaucoup plus considérable. Dans deux cas de filariose avec chylurie, Remlinger [4] a trouvé 70 p. 100 d'éosinophiles ; en outre les granulations étaient beaucoup plus abondantes qu'à l'état normal dans ces cellules.

Le nombre des leucocytes et la proportion des éosinophiles augmentent pendant la nuit, en même temps que les filaires apparaissent dans le sang (Gulland, Vaquez et Clerc) [5].

Quand la filaire meurt et disparaît du sang, l'éosinophilie cesse probablement, ainsi qu'il semble résulter d'une observation faite par M. Labbé et L. Bernard [6] dans un cas d'hématochylurie vraisemblablement d'origine filarienne.

Trichinose. — La trichinose s'accompagne toujours d'une hyperleucocytose, dont le degré est très variable; parfois faible, elle peut être très forte et atteindre 35 700 (Kerr).

[1] Gulland. *Brit. med. Journ.*, 5 avril 1902.
[2] Coles. *Brit. med. Journ.*, 10 mai 1902.
[3] Sicard et Blais. *Soc. de biologie*, 6 déc. 1902.
[4] Remlinger. *Soc. de biologie*, 18 oct. 1902.
[5] Vaquez et Clerc. *Ibid.*, 18 oct. 1902.
[6] M. Labbé et L. Bernard. *Soc. de biologie*, 20 déc. 1902.

La proportion des éosinophiles est considérablement augmentée, ainsi qu'il résulte des observations de Thayer et Brown[1], Cabot, Gwyn, Atkinson, Stump, Blumer, Neumann, Gordineer[2], etc. Cette éosinophilie peut atteindre le chiffre de 86 p. 100 (Kerr)[3]; on trouve souvent le taux de 40 à 60 p. 100 ; mais dans certaines périodes, il tombe à 8 ou 10 p. 100. Le nombre absolu des éosinophiles est aussi considérable ; on l'a vu s'élever à 24 000 par millim. cube, c'est-à-dire à un degré qui n'est pas toujours atteint dans la leucémie. L'éosinophilie est persistante ; dans un cas de Brown, le taux de 34 p. 100 d'éosinophiles persistait depuis cinq mois dans le sang. L'éosinophilie est un phénomène constant dans la trichinose, et partant très utile pour le diagnostic. Si le degré de l'hyperleucocytose est en rapport avec la gravité de la maladie, il n'en est pas de même pour l'éosinophilie ; on peut voir une très forte éosinophilie dans les cas bénins.

Ladrerie. — Dans la ladrerie humaine, Achard et Loeper[4] ont vu 6 à 11 p. 100 d'éosinophiles ; Limasset, Launois et Weil[5] ont compté aussi 5 p. 100 dans les cas qu'ils ont observés. La réaction n'est pas constante, Marie et Guillain[6] l'ont vu manquer dans un cas de ladrerie chronique généralisée.

Kystes hydatiques. — Chez les sujets atteints de kystes hydatiques, l'éosinophile a été si souvent signalée qu'elle en acquiert une véritable valeur diagnostique. Memmi[7] a observé dans 12 cas de kystes hydatiques du foie une éosinophilie de 7 à 20 p. 100. Cette éosinophilie peut être considérable ; Achard et Clerc ont observé une fois 40 p. 100 d'éosinophiles ; Seligman et Dudgeon[8] jusqu'à 57 p. 100 ; Dargein et Tribondeau[9] 12 p. 100 ; Achard et Laubry[10] 10 p. 100. Le plus souvent elle est modérée : Tuffier[11] et Milian ont noté

[1] Brown. *John Hopkins Hospital Reports*, avril 1897.
[2] Gordineer. *New York med. Record*, 20 octobre 1900 ; *Medical News*, 22 déc. 1900.
[3] Kerr. *Philad. med. Journal*, 25 août 1900.
[4] Achard et Loeper. *Soc. de Biologie*, 23 février 1901.
[5] Launois et Weil. *Soc. méd. des Hôp.*, 17 nov. 1902.
[6] Marie et Guillain. *Soc. méd. des Hôpit.*, 8 novembre 1901.
[7] Memmi. *Congrès de Pise*, 27 octobre 1901.
[8] Seligman et Dudgeon. *Lancet*, 21 juin 1902.
[9] Dargein et Tribondeau. *Soc. de Biologie*, 16 novembre 1901.
[10] Achard et Laubry. *Soc. de Biologie*, 1901.
[11] Tuffier. *Sem. médicale*, 26 juin 1901.

5 p. 100 dans un cas de kyste hydatique du poumon ; M. Labbé a compté 4 p. 100 chez un sujet opéré pour un kyste hydatique du foie.

L'éosinophilie n'est d'ailleurs pas constante ; elle manquait dans un cas de Bezançon et Weil, dans un cas de Gouraud [1].

L'*expérimentation* a donné, dans les cas de parasitisme, des résultats variables. Avec le liquide des tumeurs d'un cas de ladrerie injecté dans le péritoine de souris, Achard et Loeper ont vu une très légère éosinophilie (3 p. 100). Achard et Laubry, Memmi, ont pu reproduire l'éosinophilie en injectant du liquide hydatique à des animaux ; par contre, F. Bezançon et E. Weil ont inoculé le liquide d'un kyste hydatique à quatre cobayes sans obtenir de réaction éosinophilique.

INTOXICATIONS

La leucocytose s'observe au cours des intoxications comme au cours des infections. Cette leucocytose présente, dans sa nature et dans son évolution, de grandes analogies avec la leucocytose des infections. Nous exposerons d'abord les résultats des examens de sang, et nous chercherons ensuite à classer les faits.

Ehrlich indique qu'un certain nombre de poisons et, en particulier, les *poisons du sang* (hydrogène arsénié, chlorate de potasse, dérivés de la phénilhydrazine, pyrodine, phénacétine), les médicaments déterminant une *narcose* prolongée, provoquent chez l'homme, en même temps qu'une destruction de globules rouges, une hyperleucocytose considérable. Rieder est arrivé à la même conclusion à la suite de recherches expérimentales.

Dans l'*alcoolisme*, les résultats sont plus inconstants ; dans un cas de delirium tremens, et dans trois cas d'ivresse, l'examen du sang dénotait une hyperleucocytose avec polynucléose (Achard et Loeper). Les recherches expérimentales faites par de Lavarenne et M. Labbé [2] sur l'intoxication alcoolique chez les lapins ont abouti à des résultats discordants : l'alcoolisme aigu, par injection sous-cutanée ou intra-péritonéale d'alcool, provoque tantôt une hyperleucocytose, tantôt une hypoleucocytose.

[1] GOURAUD. *Soc. anatomique*, 10 janvier 1902.

[2] M. LABBÉ. L'alcool et la résistance de l'organisme aux maladies. *Presse médicale*, 16 août 1902.

Haupt[1] a constaté, au cours de recherchesexpérimentale chez le poulet, que l'intoxication par le *sulfure de carbone* s'accompagne d'une hyperleucocytose, en même temps que d'une anémie.

L'introduction dans l'organisme d'un grand nombre de *substances chimiques*, organiques ou inorganiques, détermine aussi de l'hyperleucocytose. Hirt[2], Meyer[3] ont vu que la térébenthine, le camphre, l'essence de menthe poivrée, les amers, causent une augmentation importante du nombre des leucocytes.

Pöhl[4] a vu que les extraits aromatiques, les essences, les amers d'origine végétale, certains alcaloïdes (pipérine, strychnine, etc.) produisent une hyperleucocytose chez les chiens à jeun. Par contre, les alcools, un certain nombre de sels, l'acétate de plomb, le sulfate de cuivre, le calomel, la caféine, la quinine, les oxydes de fer, se sont montrés inactifs. Ordinairement, ces leucocytoses apparaissent une demi-heure après l'ingestion et disparaissent en deux heures ; elles sont donc moins marquées que celles que produit la digestion de l'albumine.

Chez l'homme, Binz[5], Limbeck[6] ont produit une leucocytose au moyen de camphre, des essences de cinnamone, de menthe et d'anis. Rieder n'obtint aucun résultat avec l'extrait de gentiane et la teinture de myrrhe.

Bernard, Meyer et Seegen ont vu le nombre des leucocytes doubler après l'administration de vingt gouttes d'éther.

Horbaczewski[7] trouva une diminution modérée du nombre des leucocytes après la prise de quinine ou d'atropine et une augmentation considérable par l'antipyrine, l'antifébrine et la pilocarpine.

Wilkinson[8] a constaté que l'injection sous-cutanée d'un grand nombre de substances (iodure de potassium, pilocarpine, atropine, digitaline, acide phénique, térébenthine, camphre, antipyrine, salicylate de soude, chlorhydrate de quinine) produit, après une courte

[1] Haupt. *Arch. internat. de pharmacod. et de thérapie*, 1903, t. XI, 3-4.
[2] Hirt. *Muller's Archiv*, 1856, p. 174.
[3] Meyer. *Schmidt's Jahrb.*, t. CLXXX, p. 121.
[4] Pohl. *Arch. f. exper. Path.*, t. XXII, p. 306.
[5] Binz. *Arch. f. exp. Path.*, t. V, p. 109.
[6] Limbeck. *Zeit. f. Heilkunde*, 1889, p. 392.
[7] Horbaczewski. *Sitz. Wien. Acad. Wissensch.*, 1891, t. C, 3e partie, p. 101.
[8] Wilkinson. *Brit. med. Journal*, sept. 1896.

phase d'hypoleucocytose, une hyperleucocytose avec polynucléose. Avec la quinine à dose mortelle, il se produit une hypoleucocytose persistante avec hypopolynucléose. Maurel[1] a observé également une hypoleucocytose produite par la quinine. Bauer[2] a étudié les hyperleucocytoses produites par des injections sous-cutanées d'essence de térébenthine, ce qui présente un intérêt particulier à cause des essais thérapeutiques au moyen des abcès de fixation dans les infections.

Borini[3] a vu que la *digitale* injectée à des lapins provoque une hyperleucocytose, à laquelle il attribue l'effet curateur de cet agent dans l'infection pneumococcique. Brighetti[4] a observé une hyperleucocytose à la suite de l'injection d'infusion de digitale, de digitaline, de digitoxine.

Un certain nombre de substances organiques, telles que le fibrinferment, la pepsine, les peptones, l'hémoglobine, les liquides albumineux en décomposition, le pus, les purées de tissu lymphoïde, la pepsine, l'urée, l'urate de soude, le curare, les albumines végétales, provoquent en injection sous-cutanée, une leucocytose assez abondante (Hirt, Bojanus, Hoffmann, Himmelstjerna, Heyl, Groth, Löwit, Buchner, etc.).

Goldscheider et Jacob[5] ont produit des hyperleucocytoses avec des extraits glycérinés de rate, de thymus, de moelle des os, mais n'ont rien obtenu avec des extraits de corps thyroïde, de foie, de rein et de pancréas.

Les *nucléines*, la *spermine de Poehl*, l'*hémialbumose,* la *protalbumose*, les *peptones*, injectées dans la circulation ou sous la peau, ont pour action de provoquer une hyperleucocytose qui a été utilisée pour des essais de thérapeutique anti-infectieuse[6].

L'hyperleucocytose est précédée d'une phase très passagère d'hypoleucocytose ; elle est progressive, atteint son maximum 5 à 10 heures après l'injection, décroît ensuite et disparaît en

[1] Maurel. *Soc. de biologie*, 14 mars 1903.
[2] Bauer. *Ueb. d. Leukocytoseerreg. Wirk. subkut. Terpinölinject.*, Inaug. Diss. Berne, 1899.
[3] Borini. *Centralbl. f. Bakt.*, 1902, t. XXXII, p. 207.
[4] Brighetti. *Clin. med. ital.*, nov. 1901.
[5] Goldscheider et Jacob. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XXV.
[6] Marcel Labbé. Les essais de leucothérapie dans les infections. *Presse médicale*, 18 juillet 1903.

24 heures. La formule est caractérisée au début par une lymphocytose à laquelle fait suite rapidement une polynucléose.

Stassano et Billon [1] ont, au moyen d'injections intraveineuses de *tallianine*, provoqué des hyperleucocytoses polynucléaires passagères chez certains animaux. Chez le lapin, le nombre des leucocytes s'élève de 13 000 à 45 000, quarante minutes après l'injection, pour revenir à la normale trois heures après; chez la génisse et chez la vache, le nombre des leucocytes est doublé; chez un vieux cheval l'effet a été nul.

Stassano et Billon [2] ont vu, après injection intraveineuse d'une émulsion de *lécithine* dans du sérum artificiel, une augmentation constante du nombre des leucocytes. L'hyperleucocytose s'établit immédiatement, augmente jusqu'au lendemain et décline ensuite lentement. Elle porte dans les premières heures sur les polynucléaires, ensuite et d'une façon durable sur les mononucléaires.

D'après Sabrazès [3], les injections de *pilocarpine* produisent une hyperleucocytose qui souvent persiste durant 24 heures ; l'augmentation des leucocytes porte sur toutes les variétés, et dans certains cas sur les lymphocytes en particulier. Wilkinson [4], à la suite d'injections répétées de pilocarpine chez le lapin, a constaté la disparition des granulations neutrophiles des polynucléaires.

L'injection sous-cutanée d'une solution *d'iode* sous la peau du cobaye produit une réaction leucocytaire importante caractérisée : par une courte phase d'hypoleucocytose, suivie d'une phase d'hyperleucocytose plus durable, pouvant atteindre le chiffre de 29 000, et d'un retour à la normale en l'espace de trois à quatre jours. A la période d'hyperleucocytose, on note d'abord une mononucléose, puis une polynucléose passagère, à la suite de laquelle s'installe définitivement une mononucléose abondante (79 p. 100). Les éosinophiles, très rares pendant la période de réaction, sont augmentés à la période terminale ; les grands mononucléaires, absents au début, atteignent à la fin le taux de 10 p. 100. La mononucléose est donc la caractéristique de cette réaction iodée ; elle persiste assez longtemps après la fin de la réaction. Si on la rapproche de la réaction mononucléaire

[1] Stassano et Billon. *Soc. de biologie*, 25 avril 1903.
[2] Stassano et Billon. *Soc. de biologie*, 8 février 1902.
[3] J. Sabrazès. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 30 nov. 1902.
[4] Wilkinson. *Brit. Med. Journal*, sept. 1896.

que l'iode provoque aussi dans les séreuses, on peut en conclure que l'iode est un agent provocateur de mononucléose [1].

Le *collargol* injecté dans les veines provoque, suivant Brunner [2] et Beyer [3], une hyperleucocytose qui débute après six heures, atteint son maximum au bout de 24 heures et disparaît après deux jours. Suivant Salomon, les injections intraveineuses ne produisent pas, chez l'homme, de réactions leucocytaires spécifiques, mais des modifications de la formule en rapport avec l'évolution ultérieure de la maladie ; on observe tantôt une hyperleucocytose avec mononucléose, tantôt aucune modification du nombre des leucocytes, mais une polynucléose, une mononucléose ou même une éosinophilie ; les frictions produisent, tantôt et le plus souvent une mononucléose, tantôt une polynucléose, tantôt aucune réaction leucocytaire.

Richter et Spiro, Shaw [4] ont vu que l'injection intraveineuse de *cinnamate de soude* à des animaux produit une hyperleucocytose avec polynucléose. Landerer, en faisant à des lapins des injections intraveineuses d'acide cinnamique, a produit une élévation du chiffre des leucocytes jusqu'à 30 000 et même 70 000, avec une polynucléose de 85 p. 100; chez l'homme, il a vu 90 p. 100 et même 98 p. 100 de polynucléaires après l'injection.

M. Labbé a observé de la polynucléose à la phase aiguë de l'intoxication par l'essence de mirbane chez un lapin.

Dans les intoxications expérimentales chez le cobaye par le *venin des serpents*, Auché et Vaillant-Hovius [5] ont trouvé de l'hyperleucocytose avec polynucléose ; l'hyperleucocytose peut aller jusqu'à 20 000 ; le résultat est le même dans les cas curables et dans les cas mortels.

La simple injection de sérum antivenimeux détermine aussi une hyperleucocytose rapide et intense avec polynucléose. Chez les animaux injectés d'abord avec du sérum antivenimeux et mordus aussitôt après, il y a hyperleucocytose considérable, jusqu'à 37 000, avec polynucléose.

[1] Marcel Labbé et Lortat Jacob. Action de l'iode sur le sang. *Soc. de biologie*, 28 mars 1903.
[2] Brunner. *Fortsch., d. Medic.*, 1900, n° 20.
[3] Beyer. *Münch. med. Woch.*, 1902, n° 8.
[4] Shaw. *The journal of path. and bacteriol.*, mars 1902.
[5] Auché et Vaillant-Hovius. *Arch. de méd. expériment.*, mars 1902.

L'inoculation de doses non mortelles de *sérum d'anguille* à des lapins provoque une réaction d'hyperleucocytose polynucléaire très forte, qui peut, dans certains cas, dépasser le chiffre de 50 000 globules blancs (Loeper).

Anesthésiques. — L'action des anesthésiques est très difficile à apprécier ; chez l'homme, en effet, il est impossible de séparer leur rôle de celui que l'opération elle-même exerce sur le sang.

Dunham [1] pense que l'anesthésie par l'éther est suivie d'une leucocytose fugace, légère, peu appréciable dans les cas où il y avait déjà une leucocytose d'origine infectieuse ; l'action de la narcose éthérée n'empêche pas la leucocytose de tomber franchement en un ou deux jours, après l'opération d'un abcès.

Chadbourne [2], sur 21 cas d'anesthésie par l'éther, a noté constamment une augmentation du nombre des leucocytes de plus d'un tiers ; cette augmentation porterait sur toutes les espèces de leucocytes et principalement sur les lymphocytes.

Cabot, Blake et Hubbard [3] n'ont trouvé qu'une augmentation très légère des leucocytes jusqu'au début de l'opération ; l'opération elle-même produit, dans la moitié des cas, une hyperleucocytose qui disparaît en l'espace de 12 à 36 heures.

Expérimentalement, Benassi [4] a vu que la narcose *par l'éther* produit, chez les animaux, une légère hyperleucocytose ; au contraire, la narcose par le *chloroforme* produit une hypoleucocytose.

Lœwy et Paris [5] ont étudié, chez l'homme et chez le cobaye, la formule leucocytaire dans l'anesthésie par le *chloroforme*. Au cours et surtout à la fin de l'anesthésie, ils ont observé une diminution relative des polynucléaires, avec légère augmentation des mononucléaires. Au bout de quelques heures, il se fait une polynucléose qui atteint son maximum après 24 heures et persiste 48 heures.

Évolution générale des leucocytoses toxiques. — Les faits que nous avons réunis ci-dessus montrent, d'une façon générale, que l'introduction dans l'organisme, surtout par la voie sous-cutanée ou

[1] Dunham. *Annals of surgery*, sept. 1901.
[2] Chadbourne. *Philadelphia med. Journal*, 18 févrler 1899.
[3] Cabot, Blake et Hubbard. *Annals of surgery*, sept. 1901.
[4] Benassi. *Gazz. degli ospedali e delle clin.*, 1901, n° 21.
[5] Lœwy et Paris. *Soc. de biologie*, 15 février 1902.

intraveineuse, de toute substance étrangère, médicamenteuse ou toxique, provoque une réaction leucocytaire.

Les réactions provoquées sont dans leur ensemble comparables ; dans les cas où l'on a étudié d'une façon précise la formule leucocytaire, on a vu que celle-ci évoluait à peu près de même que la formule des infections et qu'elle passait, en général, par les *quatre phases successives :* d'hypoleucocytose, d'hyperleucocytose avec polynucléose, de mononucléose et d'éosinophilie.

Cependant, ici comme pour les infections, il n'est pas possible de confondre et de ramener à un seul type les réactions leucocytaires provoquées par les divers agents toxiques. La réaction n'est pas identique dans tous les cas, et certaines substances paraissent avoir pour rôle de produire surtout une polynucléose, tandis que d'autres donnent plutôt une mononucléose ou une éosinophilie. Il y a, au moins à l'état rudimentaire, une sorte de *spécificité* des agents toxiques et médicamenteux.

A cet égard, on peut distinguer trois groupes de substances [1] :

1° La plupart des substances, comme les alcaloïdes, les nucléines, les extraits d'organe, etc., produisent une *polynucléose ;*

2° D'autres, comme la lécithine, la pilocarpine et surtout l'iode, ne donnent lieu qu'à une polynucléose passagère, et l'ensemble de la réaction est caractérisée par une *mononucléose ;*

3° D'autres enfin, produisent surtout une *éosinophilie*, avec ou sans hyperleucocytose appréciable.

Nous avons signalé déjà l'éosinophilie qui survient à la suite des injections de tuberculine. Von Noorden [2] a observé une éosinophilie chez deux chlorotiques qui avaient absorbé du camphre (9 p. 100). Cette réaction est d'ailleurs inconstante. Carrière a vu l'éosinophilie dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone (12 p. 100). Achard et Clerc, dans un cas d'intoxication par l'acide picrique, suivie d'érythème (13 p. 100). L'éosinophilie peut se voir aussi, comme l'ont montré Leredde, Seifert, à la suite d'absorption d'iodure de potassium. L'éosinophilie a été observée à la suite d'ingestion de phosphore

[1] La mastzellen-leucocytose n'a pas assez d'importance pour mériter une description spéciale ; elle n'a été observée qu'exceptionnellement chez des lapins intoxiqués par la pyrodine, ou par les toxines staphylococcique et diphtérique (Levaditi).

[2] Von Noorden. *Zeitsch. f. klin. Medicin*, Bd. XX.

et de nucléine (V. Jaksch), de salicylate de soude chez les rhumatisants (Zappert), de nitrobenzol (Ehrlich et Lindenthal), d'antipyrine. Brown a trouvé, après un empoisonnement par l'acétanilide, 30 000 leucocytes et 12 p. 100 d'éosinophiles. Simonin [1], dans un cas d'intoxication par ingestion accidentelle de benzine, a observé une hyperleucocytose modérée, avec prédominance des polynucléaires et proportion considérable de cellules éosinophiles (25 p. 100).

L'éosinophilie n'est pas absolument constante dans les conditions que nous venons d'indiquer ; si certaines substances provoquent plus volontiers que les autres une réaction éosinophilique, il faut aussi se rappeler que l'éosinophilie, à un degré plus ou moins marqué, s'observe à la phase terminale de toutes les réactions leucocytaires toxiques. Un certain nombre d'éosinophilies sont peut-être dues seulement à ce que l'examen du sang a été fait à une phase tardive. Ainsi, chez un nouveau-né qui avait un érythème toxique dû au calomel, à la période aiguë de l'intoxication nous avons trouvé 6 p. 100 d'éosinophiles, tandis qu'après la guérison nous en avons vu 14 p. 100.

Certaines éosinophilies sont peut-être aussi plus en rapport avec la *réaction cutanée* provoquée par le toxique, qu'avec la nature de l'intoxication.

La nature de la réaction est en rapport, suivant Achard et Loeper [2], moins avec la nature du poison qu'avec le *caractère aigu* ou *chronique* de l'intoxication. Les diverses intoxications aiguës par le plomb, l'alcool, le mercure, la morphine, l'éther, l'antipyrine, produisent, en général, une hyperleucocytose avec polynucléose. Dans trois cas de coliques de plomb, l'examen a montré une légère leucocytose avec polynucléose. Le mercure paraît amener des modifications analogues : leucocytose polynucléaire et éosinophilie terminale (8 à 12 p. 100). La formule était la même chez un malade ayant absorbé de l'antipyrine.

Dans les intoxications chroniques, Achard et Loeper ont observé en général la leucopénie avec hypopolynucléose. Il en était ainsi chez trois malades intoxiqués de longue date avec la morphine et

[1] ACHARD et LOEPER. *Soc. de biologie*, 23 février 1901.
[2] SIMONIN. *Soc. méd. des hôpitaux*, 20 février 1903.

l'éther, dans deux cas d'intoxication saturnine chronique, et dans trois cas d'hydrargyrisme chronique. Dans l'alcoolisme chronique, la leucopénie et l'hypopolynucléose sont moins constantes et ne furent observées par Achard et Loeper que 13 fois sur 20.

La *dose* de substance toxique paraît avoir aussi de l'importance. Ainsi Bentivegna et Carin, après absorption de doses non mortelles d'arsenic, de bichlorure de mercure, ou d'iode, ont observé une hyperleucocytose, tandis qu'après des doses mortelles ils ont vu une hypoleucocytose. Tandis que la quinine à dose faible produit une hyperleucocytose polynucléaire, la quinine à dose mortelle amène une hypoleucocytose avec hypoponucléose (Wilkinson).

Winternitz[1] a étudié l'action d'un certain nombre de substances et a établi une relation entre le *degré de l'inflammation locale* produite par l'injection et le degré de la leucocytose générale. Une première catégorie de substances, comme les sels, les alcalis, les acides dilués, produisent une faible réaction locale et générale.

Une deuxième catégorie de substances, comprenant les vésicants, la sapotoxine, la digitoxine, le nitrate d'argent, le sulfate de cuivre, le mercure, l'antimoine, produisent une suppuration aseptique et une leucocytose plus marquée.

La réaction dépend encore de l'*espèce animale* à laquelle appartient le sujet intoxiqué, de l'*âge* et des *prédispositions* de l'individu, dont les organes hématopoïétiques sont plus ou moins aptes à réagir; c'est ainsi qu'on peut expliquer les différences dans la réaction provoquée chez plusieurs personnes avec la même dose d'un même médicament.

Auto-intoxications. — Des intoxications accidentelles ou expérimentales produites par des substances chimiques définies ou par des extraits d'organe, il nous faut rapprocher certains états pathologiques dans lesquels les symptômes morbides peuvent être attribués à une auto-intoxication.

GOUTTE. — Dans un cas de goutte aiguë arthritique, M. Labbé a noté une hyperleucocytose avec polynucléose pendant l'accès, suivie d'une légère mononucléose avec éosinophilie (3 p. 100) après l'accès.

[1] WINTERNITZ. *Arch. f. exp. Path.*, t. XXXV, p. 77.

Dans un cas de goutte saturnine, il a vu de même une légère polynucléose.

Myxœdème. — Le sang des myxœdémateux a été surtout étudié au point de vue des globules rouges et de l'anémie (Vaquez).

L'hyperleucocytose a été signalée par Mendel, Schötten. Murray l'a vue 6 fois sur 23 cas. Vaquez ne l'a pas observée. En somme, elle fait le plus souvent défaut.

La formule leucocytaire est ordinairement normale ; cependant Vaquez, dans un cas de myxœdème de l'adulte, a constaté une augmentation du nombre des éosinophiles ; Cabot a trouvé dans deux cas 5 p. 100 et 4,4 p. 100 d'éosinophiles ; Putnam a trouvé dans un cas quelques myélocytes.

Dans un cas de myxœdème congénital chez un sujet de vingt ans, nous avons fait l'examen du sang à plusieurs reprises. Le nombre des globules blancs a oscillé entre 4 500 et 7 500 ; la formule leucocytaire était sensiblement normale ; cependant, le nombre des leucocytes éosinophiles s'est montré assez élevé et a atteint 7 p. 100 au cours de plusieurs numérations. Le traitement n'a pas amené de changement bien remarquable dans la formule hémoleucocytaire ; seul, le nombre des hématies a un peu augmenté. Par contre, une entérite légèrement fébrile a produit des modifications notables, semblables à celle qu'on peut observer au cours de toute infection banale (hyperleucocytose, polynucléose, disparition des éosinophiles, diminution légère et passagère des globules rouges et de l'hémoglobine, etc.)

J. Lépine[1] a constaté que l'ingestion de *corps thyroïde* provoquait une hyperleucocytose avec mononucléose chez le chien.

Mezincescu[2] a vu que la *thyroïdectomie* chez l'homme et chez les animaux est suivie d'une hyperleucocytose post-opératoire très accentuée ; elle se maintient et s'accroît jusqu'à l'apparition des phénomènes strumiprives qui sont toujours accompagnés d'une importante leucocytose (jusqu'à 49 000 globules blancs), avec polynucléose (jusqu'à 84 p. 100).

Brulures. — Locke[3] a vu, à la suite des brûlures, une hyperleu-

[1] J. Lépine. *Soc. de biologie*, 29 nov. 1902.
[2] Mezincescu. *Arch. de méd. expériment.*, mars 1902.
[3] Locke. *Boston med. a. surg. Journ.*, 30 oct. 1902.

cocytose constante, progressive, en rapport avec la gravité des cas : dans les cas curables, il a trouvé 30 à 40 000 leucocytes ; dans les cas mortels, plus de 50 000. Dans ces derniers, il y a dans le sang de très nombreux leucocytes en voie de destruction et des myélocytes. La leucocytose est caractérisée par une polynucléose, moins intense que celle des suppurations.

Asthme. — Les emphysémateux ont, en général, une certaine hyperleucocytose ; celle-ci augmente quand survient une bronchite ou un accès d'asthme.

Chez les asthmatiques, on note habituellement une éosinophilie avec ou sans hyperleucocytose ; cette éosinophilie sanguine correspond à l'éosinophilie des crachats. Gabritchewsky[1] a trouvé dans trois cas, 11 à 22 p. 100 d'éosinophiles, Fisk a vu 14 p. 100, Gollasch 10 à 20 p. 100, et Billings[2] jusqu'à 53,6 p. 100, dans un cas où il y avait 8 300 leucocytes.

Des observations de Leyden[3], de V. Noorden[4] et surtout de Schwerschewski[5], il résulte que l'éosinophilie sanguine se montre surtout au moment des accès d'asthme, qu'elle augmente quand les accès se répètent, diminue à la fin de l'accès quand l'expectoration commence, et disparaît dans l'intervalle des accès.

Cette éosinophilie pourrait servir à distinguer l'asthme bronchique de la dyspnée endocarditique ou brightique et à indiquer l'approche d'un accès. D'après V. Noorden, elle manque, en effet, dans l'asthme secondaire.

Rachitisme. — En général, il n'y a pas d'hyperleucocytose dans les cas bénins de rachitisme infantile ; il est exceptionnel de compter 30 000 globules blancs, comme dans un cas de Felsenthal, en l'absence de toute complication.

Dans les cas graves, l'hyperleucocytose est presque constante, mais elle n'excède guère 30 000. Luzet pensait qu'il y avait tous les degrés depuis la leucocytose modérée jusqu'à la leucémie. Il

[1] Gabritchewsky. *Arch. f. exper. Path.*, t. XXVIII, p. 83.
[2] Billings. *New-York med. Journ.*, t. LXV, p. 691.
[3] Leyden. *Deut. med. Woch.*, 1891, p. 1085.
[4] V. Noorden. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XX, p. 98.
[5] Schwerschewski. *Centralbl. f. innere Medicin*, 1895, p. 183.

est certain que le syndrome de l'anémie pseudo-leucémique infantile s'observe parfois chez des rachitiques.

La plupart des auteurs signalent un excès de lymphocytes, mais si l'on se reporte à la proportion normale des mononucléaires dans le sang des enfants, on voit qu'il n'y a pas en réalité de lymphocytose.

Les éosinophiles sont souvent nombreux. Morse indique une moyenne de 3 p. 100. Leur nombre varie d'ailleurs beaucoup : tantôt ils sont rares, tantôt très nombreux, comme dans des cas de Hock et Schlesinger (20 p. 100) et de Weiss (16 p. 100).

Cautley a vu des myélocytes dans le sang, en proportion parfois assez considérable, jusqu'à 13 p. 100.

La cause de l'hyperleucocytose est inconnue. Limbeck la rapporte à la gastro-entérite ; Luzet à l'hypertrophie de la rate ; Ewing à l'irritation de la moelle osseuse.

Quoi qu'il en soit, l'hyperleucocytose est fréquente, souvent accompagnée du passage de myélocytes, de leucocytes en karyokinèse et de globules rouges nucléés dans la circulation, ce qui, joint à l'anémie et à la splénomégalie, réalise, comme dans le cas de Cautley, le syndrome de l'anémie pseudo-leucémique infantile.

SCORBUT. — Uskow a vu le nombre des leucocytes osciller entre 20 000 et 47 000. D'après Hoffmann, cette hyperleucocytose considérable serait due aux complications inflammatoires.

Thomas et Morel[1] ont trouvé le sang normal dans un cas de scorbut.

OSTÉOMALACIE. — Le nombre de leucocytes est très variable : tantôt inférieur, tantôt légèrement supérieur à la normale.

Il y a généralement excès de lymphocytes (Ritchie[2], Tchistowitch[3]). Neusser[4], Tchistowitch ont trouvé des myélocytes.

Neusser propose de diviser les cas d'ostéomalacie en deux catégories : 1° les uns montrant des myélocytes dans le sang ; 2° les autres accompagnés d'éosinophilie intense.

AFFECTIONS HÉPATIQUES. — *Ictère catarrhal.* — La formule héma-

[1] THOMAS et MOREL. *Lyon médical*, 2 mars 1902.
[2] RITCHIE. *Edinb. med. J.*, 1896, t. XLII, p. 208.
[3] TCHISTOWITCH. *Berlin. klin. Woch.*, 1893, p. 919.
[4] NEUSSER. *Wiener. klin. Woch.*, 1892, p. 41.

tologique serait la suivante, d'après Achard et Lœper[1] : après une très légère leucocytose avec polynucléose qui marque le début, il y a leucopénie, avec augmentation relative des mononucléaires jusqu'à inversion de la formule, passage de 3 à 4 p. 100 de myélocytes dans le sang, et éosinophilie terminale très légère.

On observe des faits de même ordre dans les *hépatites chroniques* : les mononucléaires prédominent, et il peut même y avoir inversion de la formule (32 polynucléaires, 68 mononucléaires).

Les causes des variations de la formule leucocytaire dans les divers ictères sont difficiles à déterminer, et sans doute multiples, tenant à la fois à l'infection ou à l'intoxication causale, à l'état de résistance de l'organisme, et à l'action directe de la bile sur le sang et les organes hématopoïétiques. La rétention biliaire ne semble pas devoir être invoquée pour expliquer la mononucléose, car expérimentalement l'injection de bile chez le chien détermine une polynucléose. Gilbert et Herscher[2] ont constaté que l'injection intraveineuse de bile, de sels biliaires ou de pigment biliaire produit une leucocytose rapide, considérable et persistante[3].

Colique hépatique. — Même intense, la colique hépatique peut ne pas s'accompagner d'hyperleucocytose ; elle peut même abaisser le nombre de leucocytes et le taux des polynucléaires. L'apparition de l'ictère est quelquefois accompagnée d'une leucocytose modérée ; d'autres fois, toute leucocytose fait défaut. La différence tient probablement à l'état des voies biliaires : aseptiques, il n'y a pas de leucocytoses septiques, il y a leucocytose[4].

Cirrhose hypertrophique biliaire. — Hanot et Meunier[5] ont observé, dans cinq cas, une hyperleucocytose (9 000 à 21 800). Lukachewitch a trouvé 20 000 globules blancs dans un autre cas. Auché a rapporté trois cas où la leucocytose a varié de 12 400 à 18 600.

Ictère grave. — Dans plusieurs cas, Grawitz, Cabot, Ewing ont observé une leucocytose variant de 12 000 à 21 000. Dans un

[1] Achard et Loeper. *Soc. de biologie*, 23 février 1901.
[2] Gilbert et Herscher. Leucocytose de la cholémie expérim. *Soc. de biologie*, 31 mai 1902
[3] Carrière et Bourneville. *Soc. de biol.*, 11 février 1809.
[4] Achard et Clerc. *Gaz. hebdomad.*, 11 oct. 1900.
[5] Hanot et Meunier. *Soc. de biologie*, février 1895.

cas d'ictère grave, Caziot[1] a trouvé 6 000 leucocytes avec 50 p. 100 de mononucléaires.

Fièvre jaune. — Pothier[2] a vu le nombre des leucocytes osciller entre 4 660 et 20 000. Les polynucléaires étaient tantôt en excès, tantôt en nombre normal. Les éosinophiles sont très rares ; les myélocytes ont été vus dans un cas. Ewing, dans deux cas rapidement mortels, a noté de l'hypoleucocytose. Maurel a noté une diminution considérable des globules blancs, qui peuvent tomber à 1 023, à 1 550 ; leur nombre augmente à la période de réparation si la maladie guérit.

NÉOPLASMES

§ Ier. — Épithéliomes.

Dans les cancers, on observe le plus souvent de l'*hyperleucocytose*, ainsi que l'ont établi Andral, Virchow, Hayem, Alexandre[3] ; la leucopénie est exceptionnelle.

La leucocytose peut être précoce et constituer le premier signe de la cachexie néoplasique.

D'ordinaire peu accentuée (10 000 à 15 000 en moyenne), elle peut être considérable dans certains cas. Hayem cite un cas de cancer primitif du corps thyroïde où il y avait 71 000 globules blancs.

Un très grand nombre d'auteurs, en France, et surtout en Allemagne, ont fait des recherches analogues dans les diverses variétés de cancer, et par leurs résultats ont confirmé l'opinion de Hayem. Strauss et Rohnstein[4] ont constaté une hyperleucocytose dans 60 p. 100 des cas. Mario Donati[5] admet son existence dans 53 p. 100 des cas.

La majorité des hématologistes admettent que, le plus souvent, il s'agit d'une *polynucléose*.

Dans les cas de cancer avec hyperleucocytose, Reinbach a trouvé 77 à 89 p. 100 de polynucléaires ; Cabot 74 à 96 p. 100. Strauss et

[1] Caziot. *Gaz. hebdomad.*, 11 avril 1901.
[2] Pothier. *Journal americ. med. Associat.*, t. XXX, p. 884.
[3] Alexandre. *De la leucocytose dans les cancers*. Thèse de Paris, 1887.
[4] Strauss et Rohnstein. *Blutzusammens. bei d. versch. Anæmien*. Berlin 1901, Hirschwald.
[5] Mario Donati. *Giorn. della Accad. di med. di Torino*, mai 1901, p. 405.

Rohnstein ont observé presque constamment la polynucléose, le chiffre des leucocytes polynucléaires étant en moyenne de 84 p. 100. Nos recherches [1] chez un certain nombre de cancéreux nous ont montré aussi l'existence fréquente d'une hyperleucocytose, variant de 15 000 à 25 000, et d'une polynucléose, variant de 72 à 90 p. 100.

Dans quelques cas cependant, l'équilibre leucocytaire est normal ; par exemple dans un cas de cancer du pancréas avec cancer secondaire du foie nous avons trouvé 9 000 leucocytes avec une très légère polynucléose.

D'autres fois, il y a au contraire une mononucléose. Ainsi dans un cancer gastrique à type d'anémie pernicieuse, Sailer et Taylor [2] ont trouvé 45 000 leucocytes, dont 46 p. 100 de mononucléaires, représentés par des gros mononucléaires plutôt que par des lymphocytes. Braun [3] a vu un cancer de la prostate avec une anémie intense (1 million d'hématies) et 10 700 leucocytes dont la plupart étaient des lymphocytes, et quelques-uns des myélocytes éosinophiles.

En général, les leucocytes éosinophiles persistent ; quelquefois même (4 fois sur 40 cas, d'après Reinbach), on note une éosinophilie légère, variant de 5 à 9 p. 100.

Des myélocytes apparaissent dans le sang, surtout lorsque la cachexie est très avancée. Ils peuvent être assez nombreux, comme dans le cas de Sailer et Taylor, où il y en avait 9,3 p. 100.

Quelques auteurs possèdent une opinion différente sur la nature de la leucocytose cancéreuse.

Pour Tuffier et Milian [4], le cancer produit au début une mononucléose, tandis qu'à une période plus avancée il s'accompagne d'une polynucléose. Hartmann, Silhol admettent que l'hyperleucocytose est le plus souvent une mononucléose. Mais Silhol [5] pense que la leucocytose ne suffit pas à caractériser le cancer, et qu'en présence d'une affection gastrique on ne peut affirmer le cancer que si l'on a la formule suivante : diminution notable de l'hémoglobine, réduite

[1] Marcel Labbé. L'examen du sang peut-il servir au diagnostic du cancer ; *Journal des Praticiens*, 31 mai 1902.

[2] Sailer et Taylor. *Internat. med. magazine*, t. VI, p. 404.

[3] Braun. *Wiener klin. Woch.*, 1896, p. 482.

[4] Tuffier et Milian. *Association française de chirurgie*, oct. 1901 ; et *Société anat.*, oct. 1902.

[5] Silhol. *Revue de chirurgie*, 10 juin 1903, p. 1634.

à moins de la moitié ; diminution notable du nombre des hématies ; leucocytose marquée, au moins 15 000 ; mononucléaires en proportion élevée ; globules rouges inégaux, déformés.

Un certain nombre de conditions influent sur la leucocytose des cancéreux :

1° *Nature et évolution de la tumeur.* — Les sarcomes, ainsi qu'on le verra plus loin, provoquent en général une leucocytose plus intense que les épithéliomes ; cependant il y a des exceptions à cette règle.

Parmi les épithéliomes, les squirrhes à évolution torpide ne provoquent en général pas de leucocytose, et souvent la quantité de polynucléaires y est inférieure à la normale ; tandis que les tumeurs très proliférantes, à évolution rapide, s'accompagnent le plus souvent de leucocytose moyenne et de polynucléose évidente (Achard et Loeper).

La leucocytose cancéreuse est bien en rapport avec le développement de la tumeur elle-même, car elle peut disparaître avec elle et se reproduire en même temps qu'elle ; Hayem a vu une leucocytose de 21 700 cesser après l'ablation d'un squirrhe du sein, pour reparaître avec la récidive ; il pense que la récidive peut être prédite quand on voit survenir une hyperleucocytose progressive.

Chez un malade, nous avons vu aussi la polynucléose disparaître après l'ablation très complète d'un cancer de l'estomac, en même temps que se manifestait une légère éosinophilie (4 p. 100).

2° *Siège de la tumeur.* — Le siège de la tumeur ne paraît influer que d'une façon détournée sur la fréquence et le degré de la leucocytose. Certaines tumeurs, comme celles du tube digestif, qui s'ulcèrent et s'infectent facilement et donnent souvent lieu à des hémorragies, produisent plus volontiers une hyperleucocytose polynucléaire ; au contraire, les tumeurs des membres, du sein, qui sont moins sujettes à ces complications, donnent moins souvent de la leucocytose.

Donati [1] accorde plus d'importance au siège de la tumeur qu'à sa nature pour la détermination de la leucocytose. Ainsi l'épithélioma de la peau s'accompagnerait de peu de modifications sanguines, et

[1] Donati. *Giorn. della Accad. di med. di Torino*, juin 1901.

quelquefois d'une éosinophilie; le cancer de l'estomac, au contraire, donnerait une anémie considérable avec des altérations marquées des hématies, des modifications chimiques du sang et une hyperleucocytose dans plus de la moitié des cas.

3° *Généralisation du cancer.* — Vaquez et Laubry[1] ont particulièrement insisté sur le rapport qui existe entre la leucocytose et la généralisation de l'infection cancéreuse. En cas de cancer non ulcéré, une leucocytose dépassant 12 000 globules blancs indique, suivant eux, la généralisation ou du moins l'extension de la néoplasie. Ils citent, par exemple, un cancer non ulcéré du sein avec propagation ganglionnaire dans l'aisselle où le chiffre des leucocytes atteignait 17 000, un cysto-épithéliome de l'ovaire avec propagation péritonéale, où le chiffre des globules blancs était de 44 000, un cancer de l'intestin avec généralisation viscérale, cutanée et muqueuse, dans lequel la leucocytose variait de 25 000 à 35 000.

Ravaut et Ribierre, dans un mémoire inédit, ont admis aussi que tout néoplasme ayant tendance à se généraliser ou à retentir sur le système lymphatique s'accompagne de leucocytose.

Si cette règle se vérifie dans un certain nombre de cas, elle souffre cependant des exceptions ; ainsi nous avons observé un cas de cancer gastrique avec généralisation à une partie du système ganglionnaire, évoluant avec un chiffre normal de leucocytes.

4° *Infections secondaires.* — Malassez a établi le premier, au point de vue de la leucocytose, la distinction entre les cancers ulcérés, ouverts à l'extérieur, infectés, et les cancers fermés, non infectés : les premiers seuls produiraient une hyperleucocytose.

La plupart des auteurs admettent aussi cette distinction ; la nature de la leucocytose des cancéreux, qui est une polynucléose comme celles des infections banales, les rapports maintes fois constatés entre l'infection du néoplasme et la leucocytose, sont les bases sur lesquelles reposent cette opinion.

S'il est de règle de voir les suppurations qui se produisent au niveau des cancers produire une hyperleucocytose avec polynucléose abondante, il y a cependant quelques exceptions. Certains

[1] Vaquez et Laubry. Hémodiagnostic en chirurgie. *Presse médicale*, 6 mai 1903.

cancers gastriques manifestement ulcérés ne donnent lieu qu'à une leucocytose discrète, tandis que certains cancers fermés, non infectés, produisent une leucocytose abondante.

On ne saurait donc attribuer la leucocytose des cancéreux exclusivement aux infections secondaires qui se produisent au niveau de la tumeur.

Leucocytose digestive chez les cancéreux. — On a cherché à tirer de l'étude de la leucocytose digestive des éléments de diagnostic pour le cancer. Muller[1] le premier a montré l'absence de leucocytose digestive chez les individus atteints de cancer de l'estomac ; Schneyer[2], Jez[3], Hartung[4] insistent aussi sur l'absence de la leucocytose digestive dans le cancer de l'estomac et sur sa présence dans l'ulcère simple de l'estomac ; Hartung montre que cette absence est bien le fait du cancer de l'estomac, puisqu'elle ne fait pas défaut dans le cancer des autres organes.

Il semblerait donc qu'on put tirer parti de cette étude pour faire le diagnostic du cancer gastrique. Malheureusement, des observations nouvelles ont montré que la règle ci-dessus comportait de nombreuses exceptions; ainsi Capps[5] et Cabot ont trouvé une leucocytose digestive dans 3 cas sur 37 de cancer gastrique, et ont vu d'autre part cette leucocytose faire défaut dans la moitié des cas de gastrite chronique et dans un cas de sténose fibreuse du pylore. Hoffmann[6] a trouvé la leucocytose digestive 3 fois dans 24 cas de cancer de l'estomac, 2 fois seulement dans 9 cas d'ulcère de l'estomac et 2 fois dans 11 cas d'hypoacidité gastrique de cause variée. Hassmann[7] et Schneyer n'ont pas trouvé de leucocytose digestive dans 3 cas d'ulcère avec sténose pylorique. Sailer[8] l'a vu manquer dans un cas de cachexie tuberculeuse. Ossler et Mac Crae[9] ont trouvé, par contre, une leucocytose digestive 10 fois sur 22 cas de cancer gastrique.

[1] R. Muller. *Prag. med. Woch.*, 1890, n° 17.
[2] Schneyer. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XXVII, p. 475.
[3] Jez. *Wien. med. Woch.*, 1898, p. 653.
[4] Hartung. *Wien. klin. Woch.*, 1895, p. 697.
[5] Capps. *Boston med. a. surg. Journal*, 4 nov. 1897.
[6] Hoffmann. *Zeit. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 460.
[7] Hassmann. *Wien. klin. Woch.*, 1896, p. 314.
[8] Sailer. *Internat. med. Mag.*, juillet 1897.
[9] Osler et Mac Crae. *New York med. Journal*, t. LXXI, p. 757.

En somme, l'absence de leucocytose digestive n'est pas un signe de cancer gastrique ; elle paraît être en rapport avec l'insuffisance des fonctions de l'estomac, quelle qu'en soit la cause, cancéreuse ou non ; elle est un élément de pronostic, non de diagnostic.

PATHOGÉNIE DE LA LEUCOCYTOSE DES CANCÉREUX. — La leucocytose des cancéreux, d'ailleurs variable d'un sujet à l'autre, relève sans doute de causes multiples.

1° A une *période avancée*, des infections secondaires se produisent souvent au niveau des tumeurs ; il en résulte des phénomènes inflammatoires et une réaction banale à polynucléaires qui est la clef de l'hyperleucocytose polynucléaire observée chez nombre de cancéreux.

Les hémorragies auxquelles donnent lieu certains cancers sont susceptibles aussi de provoquer une leucocytose polynucléaire.

Mais quand les cancers sont fermés et non infectés, et qu'ils ne s'accompagnent pas d'hémorragies, il est difficile de comprendre la genèse de la leucocytose polynucléaire.

2° A une *période précoce*, le cancer provoque une irritation et une activité formatrice exagérée des ganglions voisins qui s'hypertrophient et donnent naissance à un grand nombre de cellules lymphatiques jeunes : les recherches histologiques que nous avons faites sur les ganglions des cancéreux ont mis en évidence l'hypertrophie et l'hyperactivité des centres germinatifs producteurs de lymphocytes. Les mononucléaires formés en excès passent dans la circulation et ainsi s'expliquerait la mononucléose signalée au début des cancers [1].

§ II. — Sarcomes.

L'hyperleucocytose paraît être encore plus fréquente, plus précoce et plus considérable dans les sarcomes que dans les épithéliomes. Dès le premier examen, les sujets atteints de sarcome présentent en général une hyperleucocytose ; celle-ci va en augmentant jusqu'à la mort.

[1] F. BEZANÇON et M. LABBÉ. Réaction de ganglions lymphatiques au voisinage des cancers. *Soc. anat.*, avril 1899 et M. SOUPAULT et M. LABBÉ. Les ganglions lymphatiques dans le cancer. *Revue de médecine*, 10 février 1900.

Dans 16 cas d'ostéosarcome rapportés par divers auteurs, la moyenne du nombre des leucocytes était, suivant Cabot, de 17 000; dans 12 cas de lymphosarcome elle était de 20 000 ; dans 7 cas de sarcome mélanique elle était de 25 100 ; peut-être certains cas d'ostéosarcome avec 32 000 et 52 000 leucocytes, rapportés par Limbeck et par Alexandre, correspondaient-ils à des tumeurs myéloïdes ?

Dans la majorité des cas on note une polynucléose. La lymphocytose s'observe rarement ; elle n'est pas plus fréquente dans les lymphosarcomes que dans les autres espèces. L'éosinophilie a été considérée par Neusser comme un des signes diagnostiques du sarcome de la moelle des os ; dans un cas de lymphosarcome compliqué de métastases osseuses, Reinbach a vu une forte éosinophilie de 48 p. 100 ; dans trois autres cas, il y avait 8 à 12 p. 100 d'éosinophiles ; mais dans beaucoup de cas les éosinophiles étaient en nombre normal, et dans cinq ils faisaient défaut. Dans un cas de myxosarcome de la cuisse, nous avons trouvé 15 à 20 p. 100 d'éosinophiles.

Des myélocytes ont été signalés, en quantité parfois notable.

La leucocytose du sarcome a, dans plusieurs cas, été suivie d'une leucémie lymphatique terminale (Ewing, Palma [1], Sadler [2], Strauss).

En résumé, rien n'est plus variable que la leucocytose observée dans les cas de sarcome ; ces résultats ne doivent pas nous étonner, car les sarcomes sont des tumeurs dont la nature est encore mal caractérisée et leur réunion forme un groupe assez disparate.

§ III. — **Adénolipomatose.**

H. Girard [3] a fait, dans un cas de lipomatose symétrique, l'examen du sang à plusieurs reprises et a constaté : un nombre élevé de globules rouges (5 300 000 environ), un nombre normal de globules blancs, et une formule leucocytaire qui ne se distinguait de la normale que par un certain degré d'éosinophilie (5 à 6 p. 100). Dans un cas d'adénolipomatose, Demon et Sabrazès ont observé une hyperleucocytose avec polynucléose légère. M. Labbé et J. Ferrand ont trouvé,

[1] Palma. *Deut. med. Woch.*, 1892, p. 784.
[2] Sadler. *Fortsch. der Medicin*, 1892 ; suppl[t] sept., p. 38.
[3] Henry Girard. *Réunion biologique de Bordeaux*, 2 déc. 1902.

dans un cas d'adénolipomatose cervicale tuberculeuse, une formule sanguine qui ne différait de la normale que par l'existense d'une éosinophilie légère (5 p. 100). Jaboulay a trouvé une hyperleucocytose avec mononucléose dans un cas d'adénolipomatose.

Végétations adénoïdes. — Sabrazès [1] a signalé l'éosinophilie chez les adénoïdiens.

AFFECTIONS CUTANÉES

D'une façon générale, les affections cutanées s'accompagnent volontiers d'une *augmentation du nombre des éosinophiles.*

Celle-ci s'observe : dans le *prurigo* (Canon, Peter), où on note en même temps une hyperleucocytose avec polynucléose légère et passage dans le sang de formes anormales ; dans l'*eczéma* des adultes et des nourrissons (Leredde, Neusser, Canon, Truffi, Neumann, Zappert, Bekmann, Vernet [2], etc.), dans le *prurigo* (Canon, Peter), où on note en même temps une hyperleucocytose avec polynucléose légère et passage dans le sang de formes anormales ; dans le *psoriasis*, où elle s'accompagne d'hyperleucocytose avec polynucléose et apparition de leucocytes anormaux, et où elle serait peut-être due, d'après Leredde, au traitement par l'acide pyrogallique ; dans la *dermatite scarlatiniforme récidivante* (Leredde et Dominici) [3]. Dans l'*urticaire*, elle peut atteindre jusqu'à 60 p. 100, d'après Lazarus ; toute poussée d'urticaire aiguë s'accompagne, d'après Leredde [4], d'hyperleucocytose avec polynucléose ; l'éosinophilie apparaît à la fin. Elle peut cependant manquer, ainsi que nous l'avons constaté. Les *pyodermites,* la *gale* s'accompagnent de polynucléose et d'éosinophilie terminale.

L'éosinophilie est surtout fréquente dans les maladies à bulles, dans le *pemphigus*, où elle est presque constante et très considérable (Zappert, Neusser), dans le *lichen plan bulleux*, dans la *dermatite pustuleuse et végétante* de Hallopeau, dans le *pemphigus végétant* de Neumann, dans le *pemphigus foliacé* de Cazenave, dans l'*herpès gestationis* (Leredde).

[1] SABRAZÈS. *Arch. de laryngologie*, janv. 1900.
[2] VERNET. *Réunion biologique de Marseille*, 21 avril 1903.
[3] LEREDDE et DOMINICI. *Soc. de Dermatologie*, 1899.
[4] LEREDDE. *Soc. de Dermatologie*, 1899.

C'est surtout dans la *dermatose de Duhring* qu'on l'observe abondante et constante. Leredde [1] a montré que cette affection était caractérisée par une éosinophilie sanguine et cutanée souvent très intense : dans le sang, on trouve 5 à 40 p. 100 d'éosinophiles ; dans les bulles cutanées, on trouve 60 à 95 p. 100 d'éosinophiles. L'éosinophilie sanguine est en rapport avec l'intensité de la dermatose, elle évolue parallèlement aux lésions cutanées. Elle ne s'accompagne pas d'hyperleucocytose régulière ; cependant, au cours des périodes fébriles, le nombre des globules blancs peut s'élever à 10 ou 12 000 par millim. cube. On trouve en même temps, dans le sang, des formes cellulaires anormales, des leucocytes basophiles, des noyaux nus ; le nombre des globules rouges est diminué.

La même formule a été observée dans cette affection par Claude et Sabrazès, Bettmann et Neumann, Truffi et Canon, Gaucher et Gastou. Hallopeau et Laffite ont rapporté par contre, un cas où ils n'ont trouvé que 1 p. 100 d'éosinophiles dans le sang.

Dans un cas d'*érythème* généralisé provoqué par l'ingestion de calomel chez un nourrisson, nous avons trouvé 6 p. 100 d'éosinophiles à la période aiguë, et 14 p. 100 à la période de déclin de l'éruption. Achard et Clerc ont trouvé de l'éosinophilie dans un cas d'érythème picrique. L'érythème polymorphe s'accompagne de polynucléose et d'éosinophilie (Achard et Loeper).

Il faut rapprocher des maladies bulleuses le *zona* qui s'accompagne, d'après Sabrazès et Mathis [2], d'hyperleucocytose polynucléaire survenant le premier jour de l'éruption, augmentant les jours suivants, et pouvant persister jusqu'au quatrième et cinquième jour. La formule hémoleucocytaire revient à la normale au moment de la purulence des vésicules. Il se produit une nouvelle hyperleucocytose avec quelquefois une poussée d'éosinophilie au moment de la dessication.

Leredde et Loeper [3] ont signalé, au cours du zona, la leucopénie, l'éosinophilie et la mononucléose.

[1] LEREDDE. La maladie de Duhring. *Gaz. des hôpitaux*, 1898 ; — LEREDDE et PERRIN. *Annales de Dermatologie*, 3e série, VI, p. 281. — LEREDDE et LOEPER. *Presse médicale*, 25 mars 1899.

[2] SABRAZÈS et MATHIS. *Soc. de Biologie*, 1er déc. 1900.

[3] LEREDDE et LOEPER. *Soc. de Dermatologie*, 1899.

AFFECTIONS NERVEUSES

L'*hémorragie cérébrale*, le *ramollissement* ne modifient pas notablement la formule leucocytaire.

La *syringomyélie* n'apporte aucun trouble.

Achard et Loeper, dans un certain nombre de cas de *sclérose en plaques*, de *méningite chronique*, ont trouvé une légère hyperleucocytose avec mononucléose.

Dans les cas de *chorée* non compliqués, le nombre des leucocytes a été trouvé normal, et la seule modification du sang était une éosinophilie parfois considérable (Cabot, Zappert). Dans un cas compliqué de furonculose, Leroux a trouvé 89 000 leucocytes.

Dans les cas de *béribéri* observés jusqu'ici, on n'a pas trouvé de modifications de la formule hémoleucocytaire.

Dans le *tabes*, Giorgio Pardo signale 13 fois sur 86 une leucocytose ; la formule hématique serait celle de la leucémie myélogène. Sabrazès et Mathis, par contre, n'ont trouvé que de très légères modifications du sang : l'hyperleucocytose est inconstante, et quand elle existe, elle est caractérisée par une légère polynucléose.

Dans la *paralysie générale*, Sicard a trouvé de la leucocytose polynucléaire. Achard et Loeper une hyperleucocytose avec mononucléose. Dans 8 cas étudiés par Sabrazès et Mathis, il n'y avait pas d'augmentation sensible du nombre des leucocytes, mais une très légère polynucléose ; la particularité la plus remarquable était une augmentation inconstante, mais quelquefois assez considérable des éosinophiles dont le chiffre, en moyenne de 5 p. 100, peut atteindre 10 p. 100.

Klippel et Lefas[1] ont étudié le sang chez 22 sujets atteints de paralysie générale. Les globules rouges étaient en nombre sensiblement normal, non déformés ; 8 fois sur 22, il y avait des hématies nucléées (0,25 à 6 p. 110 leucocytes). Le nombre des globules blancs n'était pas augmenté. Les polynucléaires étaient en excès (70 à 85 p. 100) au début de la maladie ; plus tard ils diminuaient généralement. Il n'y avait pas d'éosinophilie.

[1] KLIPPEL et LEFAS. *Soc. de biologie*, 15 nov. 1902.

Affections mentales. — Kroumbiller aurait vu des lésions sanguines dans les *psychoses*. Mac Phail[1] avait noté une hyperleucocytose précoce, qui n'a pas été retrouvée par d'autres observateurs. Smith a vu aussi quelquefois une leucocytose.

La plupart des malades de Capps[2] avaient de la leucocytose, comme le malade de Langdon et Bamford[3] ; tandis que Jelliffe[4] et Somers n'en ont généralement pas trouvé. Sur 16 cas d'épilepsie, Kohlmann[5] n'a vu d'hyperleucocytose qu'une fois.

La leucocytose est plus fréquente lorsqu'il y a anémie, dans les derniers stades de la maladie, et surtout dans les formes aiguës de folie et dans la démence terminale[6].

Quand il y a hyperleucocytose, elle s'accompagne en général de polynucléose. La lymphocytose est parfois observée, surtout dans l'épilepsie. Les éosinophiles subissent des variations irrégulières : absents dans quelques cas, très nombreux dans d'autres, comme dans ceux de Roncorini[7] qui a trouvé plus de 25 p. 100 d'éosinophiles chez des maniaques. Krypiakiewicz a trouvé une augmentation des éosinophiles dans les formes aiguës de folie, et une diminution dans les formes chroniques.

HÉMORRAGIES

Hémorragies. — Les hémorragies sont suivies en général d'une hyperleucocytose.

Des expériences de Hühnerfauth[8] et de celles de Lyon, faites sur des chiens, il résulte que : le nombre des leucocytes subit d'abord une diminution notable pendant les premiers instants qui suivent l'hémorragie ; mais bientôt il s'accroît progressivement, pour atteindre en l'espace de 6 à 24 heures un maximum (40 000 à 60 000) ; il décroît ensuite progressivement durant 3 à 4 jours ; mais reste

[1] Mac Phail. *Journ. of mental sciences*, t. XXX, p. 378.
[2] Capps. *Amer. Journ. of med. sciences*, t. CXI, p. 650.
[3] Langdon et Bamfort. *Ibid.*, 1896, p. 239.
[4] Jelliffe. *Bull. New York State Horp.*, 1897, p. 397.
[5] Kohlmann. *Bull. New York State Horp.*, 1897, p. 77. — Smith. *Journ. of in Sanitz*, 1890,
[6] Kroumbiller. Thèse de Saint-Pétersbourg, 1898.
[7] Roncorini. *Arch. d. Psychiatrie*, 1894, p. 293.
[8] Hühnerfauth. *Virchow's Archiv*, t. LXXVI, p. 310.

encore au-dessus de la normale pendant 2 à 3 semaines. Rieder a obtenu des résultats analogues ; mais il a vu manquer l'hyperleucocytose dans un cas d'hémorragie abondante.

Chez l'homme, les hémorragies produisent aussi une hyperleucocytose, mais les résultats sont moins constants que dans les conditions expérimentales. Après une opération chirurgicale accompagnée d'hémorragie abondante, Lyon [1] trouva au bout d'une heure 41 625 leucocytes, après 10 jours 14 300 et pendant une semaine encore une légère augmentation quantitative. Dans un cas de leucémie, la splénectomie fit monter brusquement le nombre des leucocytes de 463 000 à 850 000, et cette augmentation persista jusqu'à la mort qui survint quelques heures après l'opération.

Rieder a rapporté aussi quelques exemples de leucocytose posthémorragique chez l'homme, après une hémoptysie tuberculeuse, après une métrorrhagie cancéreuse, après une gastrorrhagie au cours d'un ulcère de l'estomac.

L'intensité de la leucocytose est généralement en rapport avec l'abondance et la rapidité de l'hémorragie ; elle accompagne la rénovation sanguine ; mais elle disparaît avant que le sang se soit réparé. L'augmentation du nombre des leucocytes porte principalement sur les polynucléaires. Rieder a trouvé jusqu'à 97 p. 100 de leucocytes polynucléaires aussitôt après l'hémorragie. Quelquefois les éosinophiles sont aussi très nombreux (Lyon, Hall et Eubank). On voit souvent apparaître, au moins d'une façon transitoire, quelques myélocytes dans le sang circulant; Ehrlich et Lazarus ont trouvé dans un cas 13,7 p. 100 de myélocytes.

L'hyperleucocytose posthémorragique est en rapport avec la rénovation sanguine et avec l'excitation des fonctions de la rate et de la moelle des os, due à la perte du sang. Ainsi que nous l'avons exposé, les soustractions de sang représentent en effet le meilleur moyen pour réveiller l'activité des organes hématopoïétiques ; le passage d'hématies nucléées et de myélocytes dans la circulation, l'état histologique de la rate et de la moelle osseuse après les saignées prouvent l'existence de cette réaction hématopoïétique.

[1] LYON. *Virchow's Archiv*, t. LXXXIV, p. 207.

LEUCÉMIES

Les premiers observateurs qui ont étudié la leucocythémie en avaient donné comme critérium l'augmentation excessive du nombre des globules blancs et du rapport du nombre des globules blancs à celui des globules rouges. Pour qu'il y eut leucocythémie, on admettait que le nombre des leucocytes devait s'élever au moins à 70 000 et que le rapport des globules blancs aux globules rouges devait être au moins de $\frac{1}{50}$.

Mais, cette formule n'est pas suffisante pour caractériser la leucémie; en effet, dans un cas de leucémie, rapporté par N. Noorden, il n'y avait pas plus de 20 000 leucocytes et le rapport des globules blancs aux globules rouges ne dépassait pas $\frac{1}{200}$; nous pourrions citer d'autres exemples analogues. Au contraire, dans certains cas d'hémoglobinurie où il y a une forte destruction d'hématies avec une leucocytose abondante, on peut trouver un rapport analogue à celui qu'on voit dans les leucémies.

La leucémie est caractérisée, non seulement par l'*accroissement du nombre des leucocytes*, mais aussi par des *altérations spéciales de la formule leucocytaire* que nous allons maintenant étudier.

On a coutume aujourd'hui, depuis les travaux d'Ehrlich, de distinguer deux variétés de leucémie : 1° la variété *lymphogène;* 2° la variété *myélogène.*

Cette division correspond aux notions anatomo-physiologiques que nous possédons sur la genèse des globules blancs.

Les organes hématopoïétiques sont constitués par deux variétés distinctes de tissu réticulé, qui donnent chacune naissance à des cellules différentes : le tissu lymphoïde, aux leucocytes non granuleux (lymphocytes et ses dérivés) ; le tissu myéloïde aux leucocytes granuleux (leucocytes mono et polynucléaires à granulations éosinophiles, neutrophiles, basophiles) et aux hématies nucléées.

Les observations combinées hématologiques et anatomopathologiques de ces dernières années ont permis d'asseoir sur des bases solides la division proposée par Ehrlich [1].

[1] La conception d'Ehrlich est aujourd'hui généralement adoptée. Cependant un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels Walz, Pappenheim, Grawitz, s'en tiennent encore à l'ancienne

La leucémie lymphatique, est caractérisée anatomiquement par une prolifération du tissu réticulé lymphoïde au niveau des ganglions lymphatiques, de la rate et même de la moelle osseuse, de telle sorte que le tissu lymphoïde se substitue au tissu myéloïde de ce dernier organe. Elle a pour formule hématologique l'augmentation considérable du nombre des cellules lymphoïdes et la disparition presque complète des leucocytes granuleux.

La leucémie myélogène est caractérisée anatomiquement par une hyperplasie du tissu myéloïde, non seulement au niveau de la moelle des os, mais encore dans la rate et même dans les ganglions, et par sa substitution au tissu lymphoïde. Elle est caractérisée hématologiquement par l'essaimage dans le sang de cellules myéloïdes, leucocytes granuleux, neutrophiles, acidophiles ou basophiles, mono ou polynucléés, qui remplacent peu à peu les éléments du sang normal.

Leucémie lymphatique chronique. — L'état du sang est tout à fait caractéristique (voir planche VI, fig. 1).

Le *nombre des leucocytes* est augmenté dans des proportions considérables ; il atteint 130 000 (M. Labbé)[1], 302 238 (Petit et Weil)[2], 761 000 (Widal et Merklen)[3].

La *formule leucocytaire* est absolument bouleversée, et caractérisée par une *lymphocytose* excessive ; la proportion des lymphocytes atteint 90 à 95 p. 100 et même jusqu'à 99 p. 100 du nombre des leucocytes.

Il s'agit de lymphocytes typiques, petits, avec un noyau rond ou légèrement réniforme, bien net, bien coloré, possédant un gros nucléole, et entouré d'une étroite bande de protoplasma assez fortement basophile.

théorie de Neumann qui fait dériver toutes les leucémies d'une hyperplasie de la moelle osseuse. Pour ces auteurs, que le sang présente la réaction lymphocytique ou myélocytique, il s'agit toujours d'une leucémie myélogène, car la moelle est toujours malade, même dans les leucémies lymphoïdes les plus typiques, tandis que le système lymphatique peut être intact dans les cas de leucémie lymphogène à évolution aiguë ou même à évolution chronique (Grawitz) ; en un mot, il y aurait bien des cas certains de leucémie myélogène pure, mais il n'y aurait pas de leucémie lymphogène pure. Il n'y aurait pas deux espèces de leucémie, mais une seule leucémie avec un état variable du sang.

[1] M. Labbé. *Soc. anatomique*, 30 juin 1899.

[2] Petit et Weil. *Soc. méd. des Hôp.*, 30 mars 1900.

[3] Widal et Merklen. *Soc. méd. des hôpitaux*, 16 mars 1900.

Le plus souvent, ce sont de petits lymphocytes d'un volume à peine supérieur à celui des hématies ; cependant on voit aussi quelques lymphocytes plus volumineux et, dans quelques observations de leucémie chronique, presque tous appartenaient à la grande espèce (Fränkel, Grawitz, Cabot). C'est peut-être dans cette dernière catégorie qu'il faut ranger les trois observations de leucocythémie chronique publiées par Hayem et Lion [1], où les globules blancs appartenaient à la classe des mononucléaires incolores ou translucides.

Un certain nombre de leucocytes paraissent altérés et sont réduits à leur noyau. Suivant Gumprecht [2], un dixième environ des lymphocytes du sang sont en voie de destruction. La destruction commence par le noyau : tantôt il se colore plus énergiquement et se montre formé de masses fortement colorées (karyorrhexis) ; tantôt il perd sa colorabilité et forme de grosses masses irrégulières, quelquefois en feuille de chêne (karyolysis). Plus tard, le protoplasma dégénère aussi.

Ces dégénérescences existent-elles déjà dans le sang circulant ? Askanazy pense qu'il s'agit de lésions produites artificiellement par l'étalage du sang sur les lymphocytes plus altérables que normalement, car elles manquent toujours sur les préparations fraîches non colorées, et s'observent principalement dans les points des préparations colorées où la couche sanguine est la plus mince et où l'étalement a pu écraser les leucocytes. Mais si les leucocytes se détruisent ainsi au moment où on les étale, c'est qu'ils sont déjà en voie de dégénérescence ; d'ailleurs, l'excrétion augmentée d'acide urique chez ces malades plaide en faveur d'une destruction abondante de leucocytes.

Les autres espèces leucocytaires du sang sont généralement diminuées, proportionnellement et absolument. Les leucocytes polynucléaires peuvent tomber au-dessous de 1 p. 100 ; les éosinophiles, les mastzellen sont en très petit nombre. Les myélocytes font presque toujours défaut.

L'état leucémique que nous venons de décrire s'observe en général dès le premier examen du sang, en même temps que l'hyper-

[1] Hayem et Lion. *Soc. méd. des hôpitaux*, 9 mars 1900.
[2] Gumprecht. *Deut. Arch. f. klin. Medicin*, 1896, t. LVII, p. 523.

trophie des ganglions et de la rate. L'augmentation du nombre des leucocytes et de la proportion des lymphocytes est progressive jusqu'à la mort, avec de légères rémissions.

Mais dans certains cas bien caractérisés, il est curieux de voir la formule leucocytaire rester à peu près invariable jusqu'à la mort ainsi, dans un cas de Baldwin suivi durant deux mois et demi, six examens de sang ont montré une déglobulisation progressive (de 3 010 000 à 2 435 000), une hyperleucocytose croissante (de 695 000 à 1 113 000, avec abaissement à 959 000 les derniers jours), une proportion de lymphocytes qui n'a varié que 98,14 à 98,94 p. 100, tandis que celle des polynucléaires se maintenait entre 0,28 et 0,88 p. 100, celle des formes de transition entre 0,22 et 0,92 p. 100, celle des éosinopbiles entre 0 et 0,02, celle des myélocytes entre 0,06 et 0,48.

Dans quelques cas, on a observé la diminution et même la disparition de la lymphocytose. Celle-ci peut être remplacée par une polynucléose à la suite d'une infection intercurrente.

L'*anémie* est un symptôme constant de la leucémie, mais elle n'est point précoce. Pendant assez longtemps, le nombre des *érythrocytes* reste au-dessus de 4 millions; plus tard, quand la cachexie fait des progrès, il s'abaisse et peut tomber au-dessous de 2 millions (1 829 000 Hirtz et Labbé[1]; 1 292 000 Petit et Weil).

L'abaissement de l'*hémoglobine* est à peu près proportionnel à celui des érythrocytes.

Les *hématies nucléées* sont en général peu nombreuses; elles sont beaucoup moins abondantes que dans la leucémie myélogène.

Leucémie lymphatique aiguë. — A côté de la leucémie lymphatique chronique, affection à début lent, à marche insidieuse, longtemps apyrétique, doit prendre place, en raison de l'analogie de la formule leucocytaire, un état offrant des allures cliniques très différentes, caractérisé par un début brusque, une évolution rapide, accompagnée souvent de fièvre très élevée.

Cette leucémie aiguë ou lymphémie aiguë, décrite par Ebstein[2],

[1] Hirtz et M. Labbé. *Soc. méd. des hôpitaux*, 16 mars 1909.
[2] Ebstein. *Arch. f. klin. Med.*, Bd. 44, S. 343.

Frœnkel[1], Benda[2], Bradford et Shaw[3], en France par Gilbert et E. Weil[4], est caractérisée par la formule hématologique suivante :

1° *Anémie* intense et progressive ; le nombre des hématies, variant en général de trois à un million, peut tomber au-dessous d'un million ; diminution de l'*hémoglobine* et augmentation de la *valeur globulaire*. Formation de *globules géants* et de *globules rouges nucléés*, ces derniers rares, suivant Frœnkel.

L'anémie, dans quelques observations de Litten[5], de Waldstein[6], Gottlieb, Körmöczi[7], semble avoir été le premier et seul symptôme ; l'augmentation considérable du nombre des leucocytes, permettant de porter le diagnostic de leucémie, n'est apparue que deux ou quatre jours avant la mort.

En général cependant, l'état leucémique du sang se constitue en même temps que les premiers symptômes ; *le nombre des globules blancs* est augmenté, mais beaucoup moins, en général, que dans la leucémie lymphatique chronique ; il est de 50 000 à 80 000, en moyenne ; Gilbert et Weil ont trouvé dans un cas seulement 22 à 27 000, dans un autre, 42 000 ; dans certains cas cependant, la leucocytose est plus considérable et l'on peut constater autant de leucocytes que d'hématies. Le nombre des globules blancs va croissant très rapidement dans certaines observations : en cinq jours il est monté de 74 000 à 280 000, dans un cas d'Ehrlich ; en huit jours, de 34 000 à 68 000 dans un cas de Bradford et Shaw.

Mais ce qui caractérise surtout la leucémie aiguë, c'est la *formule hémoleucocytaire*, très spéciale et presque toujours identique à elle-même dans les diverses observations.

Le nombre absolu des leucocytes polynucléaires est normal ou diminué ; ils peuvent même avoir disparu de la circulation ; la proportion des leucocytes éosinophiles est à peu près normale ou légèrement diminuée : 1 p. 100, quelquefois 6 p. 100 (Bradford et

[1] Frœnkel. *Deut. med. Woch.*, 1895 ; et Congrès de Berlin, 1897.
[2] Benda. *Congr. all. de méd. int. de Berlin*, 9 et 12 juin 1897.
[3] Bradford et Shaw. *Soc. roy. méd. et chir. de Londres*, 4 juin 1898.
[4] Gilbert et E. Weil. *Arch. de méd. exp.*, 2 mars 1899.
[5] Litten. Zur Lehre v. d. Leukämie. *XVII. Congress f. inn. Med.*, 1892, p. 159.
[6] Waldstein. *Virchow's Archiv*, 1883, t. XCI, p. 12.
[7] Körmöczi. *Deut. med. Woch.*, 1899, n° 15.

Shaw) ; l'état leucémique est dû à l'accumulation des leucocytes mononucléaires qui se présentent ici le plus souvent ainsi que l'ont montré Frœnkel, Ehrlich, Gilbert et Weil, sous forme de *gros leucocytes mononucléaires* à noyau arrondi ou ovale, à protoplasma fortement basophile, et rarement sous forme de petits lymphocytes ; on voit quelques figures de karyokinèse.

Les myélocytes neutrophiles sont en nombre infime (0,4 et 0,6 p. 100, dans 2 cas de Bradford et Shaw).

Certains auteurs allemands ont désigné les gros leucocytes mononucléaires de la leucémie aiguë sous le nom de Markzellen, dénomination mauvaise, car elle tendrait à faire croire à l'origine médullaire de ces cellules, alors que tout concorde (absence du petit nombre de polynucléaires, de myélocytes, d'hématies nucléées) pour faire admettre que la leucémie aiguë est une leucémie lymphatique.

Certains cas de leucémie aiguë s'accompagnent d'hémorragies si abondantes et si répétées qu'au point de vue clinique on porte le diagnostic de purpura. L'étude de la formule hémoleucocytaire montre qu'il s'agit en réalité de la leucémie aiguë. Il en était ainsi dans les observations d'Apert[1], de Guinon et Jolly[2], de Haushalter et Richou[3], de Bezançon et Clerc[4], de Oulmont et Ramond[5], de Hirtz et Labbé, de Green[6], rassemblées dans la thèse de Gardavot[7], et dans celles de Hayem et Bensaude[8], Millard et Girode[9], de Brown[10].

Chlorome. — Le chlorome de King, ou cancer vert d'Aran[11], présente les relations avec la leucémie lymphatique aiguë. Des

1 Apert. *Soc. anat.*, janvier 1898, n° 118.
2 Guinon et Jolly. *Revue mensuelle des mal. de l'enfance*, juin 1899, p. 262.
3 Haushalter et Richou. *Arch. de méd. des enfants*, juin 1899, p. 356.
4 Bezançon et Clerc. *Soc. anat.*, 7 juillet 1899.
5 Oulmont et Ramond. *Soc. de biologie*, 29 juillet 1898.
6 Green. *Leucémie aiguë*. Thèse Paris, 1900.
7 Gardavot. *Leucémie aiguë hémorragique*. Thèse Paris 1903.
8 Hayem et Bensaude. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 13 février 1903.
9 Millard et Girode. *Soc. méd. des Hôp.*, 19 mars 1903.
10 Brown. Edinburgh Royal Medical Society in *Lancet*, 7 février 1903.
11 Aran. *Arch. gén. de méd.*, 1854, t. IV, p. 385.

travaux de Recklinghausen, de Dock[1], de Paviot[2], de Lang[3] nous l'ont fait connaître.

Les principaux symptômes consistent dans l'exophtalmie, la surdité, le gonflement des régions temporales et occipitales, auxquels s'ajoute, plus ou moins tard, une leucémie à évolution rapide et fatale.

Ces symptômes tiennent à la production de *lymphomes périostiques* de l'orbite et du crâne ; ces lymphomes peuvent se généraliser aux autres os de l'économie et envahir les organes hématopoïétiques et les autres viscères ; toutes les tumeurs ont une coloration verte.

Au début, on note seulement une anémie intense, progressive, puis le sang prend les caractères de la leucémie lymphatique aiguë.

Leucémie myélogène chronique. — L'état du sang est absolument caractéristique (Voir planches V, fig. 1 ; VI, fig. 2 ; VII, fig. 1).

1° Le *nombre des globules blancs* est augmenté, et atteint des proportions considérables (200 000 à 600 000 par millim. cube).

2° Les leucocytes appartiennent à un très grand nombre de variétés ; on retrouve les espèces qui existent dans le sang normal, et en outre une série d'espèces leucocytaires qui, normalement, restent confinées dans la moelle des os.

α) Des *leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles* semblables à ceux du sang normal ; leur quantité absolue est augmentée, mais leur pourcentage est très diminué. Dans les cas de Lazarus, on les voit varier de 6 à 60 p. 100.

β) Des *leucocytes polynucléaires à granulations acidophiles.* Ehrlich a attaché une importance considérable à l'augmentation du chiffre de ces leucocytes pour le diagnostic de la leucémie ; cette opinion est exagérée, car il y a des cas de leucémie où les éosinophiles sont relativement peu augmentés ; des cas même où ils font défaut (Gouget) ; et d'autre part il y a des cas de parasitisme n'ayant

[1] DOCK. *Am. Journ. of the med. sc.*, août 1893.
[2] PAVIOT et GALLOIS. *Gaz. hebdom.*, 1897, p. 20.
[3] LANG. *Arch. gén. de méd.*, 1898, t. II, p. 98.

rien à voir avec la leucémie myélogène où le chiffre des éosinophiles est beaucoup plus élevé que dans la leucémie.

γ) Des *leucocytes polynucléaires à granulations basophiles* ou *mastzellen*, en nombre beaucoup plus grand qu'à l'état normal, fait auquel Ehrlich accorde une grande signification.

δ) Des *lymphocytes* et des *leucocytes mononucléaires moyens et gros*; parmi ces derniers, quelques-uns atteignent d'énormes dimensions. Généralement leur chiffre absolu est augmenté, leur chiffre relatif est diminué. Bezançon et Weil ont noté la disparition complète des lymphocytes dans un cas. Par contre, Sabrazès a vu, dans un cas, des lymphocytes petits et géants en proportion très considérable.

ε) Des *leucocytes mononucléaires à granulations neutrophiles*, *éosinophiles* ou *basophiles*, que l'on désigne sous le nom de *myélocytes*.

Les dimensions de ces myélocytes sont très variables. La plupart sont volumineux, surtout les myélocytes à granulations neutrophiles ; on voit des formes géantes qui mesurent jusqu'à 26 μ de diamètre (Sabrazès). A côté de ceux-ci, on rencontre d'autres myélocytes qui sont, au contraire, très petits (formes naines) ; les myélocytes à granulations basophiles comptent parmi les plus petits ; quelques-uns ne dépassent pas le volume d'un petit lymphocyte et les granulations débordent à peine le noyau.

Le nombre des granulations est aussi variable : tantôt la cellule en est abondamment remplie, tantôt au contraire les granulations sont rares, disséminées, accumulées à un seul des pôles de la cellule.

Les myélocytes neutrophiles et éosinophiles sont doués de *mouvements amiboïdes*, ainsi que l'a constaté Jolly ; mais leur activité et leur résistance sont moindres que celles des leucocytes du sang normal (Maurel) [1].

La proportion de ces différentes espèces de myélocytes est variable d'un cas à l'autre. Généralement, les myélocytes à granulations neutrophiles sont les plus abondants ; dans certains cas de Lazarus, on les voit atteindre 83 p. 100. Mais il y a des cas où les éosinophiles

[1] Maurel. *Soc. de biologie*, 24 juillet 1897.

l'emportent, et d'autres où les basophiles sont les plus nombreux. Il y a des cas de leucémie myélogène caractérisés essentiellement par une émigration de mastzellen ; dans une observation de Bezançon et Weil[1], ces cellules représentaient un tiers des leucocytes ; dans un cas de Lazarus, 47 p. 100 ; dans un cas de Milchner[2] 23,9 p. 100 ; dans une observation de Levaditi[3], il y avait aussi une quantité considérable de mastzellen.

La *classification* des diverses espèces de leucocytes est parfois très difficile.

Un certain nombre d'entre eux sont en voie de destruction, leurs noyaux sont mal colorés, irréguliers, leurs granulations éparpillées. Il y a même certains cas de leucémie où la majorité des cellules sont mal formées, où les granulations sont à peine visibles, de sorte que leur étude est rendue très difficile.

On voit de nombreuses formes de transition entre les myélocytes et les leucocytes polynucléaires (Bezançon et Weil).

Certaines cellules ont des granulations difficiles à caractériser : elles tiennent des acidophiles par leur grosseur et s'en distinguent par leur absence de coloration avec l'éosine. On voit d'ailleurs quelquefois, dans une même cellule, à côté des fines granulations neutrophiles, des granulations neutrophiles plus grosses ayant le double contour des granulations éosinophiles.

Enfin, on rencontre des cellules anormales qu'on ne sait dans quelle catégorie ranger.

Blackstein, Zappert ont vu des grands mononucléaires non granuleux ayant la forme et les dimensions des myélocytes, en proportion considérable (17 p. 100 dans un cas, 70 p. 100 dans l'autre).

Georgiewski a vu des leucocytes polynucléaires, qui après coloration par le triacide, ne présentaient pas de granulations visibles.

3° Un certain nombre de leucocytes du sang sont en voie de division par *karyokinèse*, fait qui ne se voit jamais dans le sang normal.

4° L'*anémie* n'est pas un caractère essentiel de la leucémie

1 F. Bezançon et E. Weil. *Soc. méd. des hôp.*, 22 juin 1900.
2 Milchner. *Zeit. f. klin. Med.*, 1899, t. XXXVII.
3 Levaditi. Un cas de leucémie myélogène. *Journ. de physiol. et de path. gén.*, 15 mai 1901 p. 424.

myélogène. Souvent elle n'apparaît qu'à une période tardive ; elle est plus précoce lorsqu'il y a eu des hémorragies répétées. Il est fréquent de voir des leucémies bien caractérisées, développées déjà depuis plusieurs mois, ne pas présenter d'anémie. Dans plusieurs cas de Cabot, le chiffre des hématies était de 4 800 000 à 5 000 000.

Le *nombre* des globules rouges s'abaisse d'abord aux environs de 4 000 000 ; ce n'est qu'à une période tardive, lorsque la cachexie s'établit, qu'on le voit tomber au-dessous de 2 000 000, parfois même au-dessous de 500 000.

Des *hématies nucléées* apparaissent en nombre variable, parfois considérable ; ce sont surtout des normoblastes ; mais il y a aussi des mégaloblastes. Quelques-uns sont en voie de division karyokinétique.

On voit dans presque tous les cas des hématies *polychromatophiles* et à *grains basophiles.*

De même que le nombre des hématies, la quantité d'*hémoglobine* est souvent peu abaissée.

Rapport du nombre des globules blancs à celui des globules rouges. — Autrefois on considérait que les rapports de $\frac{1}{50}$ et $\frac{1}{20}$ représentaient les limites de séparation des leucocytoses pathologiques et des leucémies. Mais cette limite est artificielle; V. Noorden[1], dans un cas de leucémie myéloïde, a trouvé le rapport $\frac{1}{200}$. Parfois, au contraire, le rapport tombe à $\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{1}$.

Dans le cours de la maladie, ce rapport varie considérablement. Il s'élève en général de plus en plus. Les variations sont parfois très rapides d'un instant à l'autre ; ainsi Hayek[2] a vu le même jour :

	GLOBULES ROUGES	GLOBULES BLANCS	RAPPORT
10 h. du matin	2 525 000	122 500	$\frac{1}{20,6}$
4 h. après-midi	2 305 000	235 000	$\frac{1}{9,7}$

Variations de la formule. — La formule de la leucémie myélogène, bien caractéristique dans son ensemble, ne possède cepen-

[1] V. Noorden. *Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels.* Berlin, 1893.
[2] Hayek. Ueber Fieber bei Leukœmie. *Wien. klin. Woch.*, 1897, n° 20.

dant pas la même constance que celle de la leucémie lymphatique. Les cas sont très différents les uns des autres : on voit prédominer tantôt les polynucléaires éosinophiles, tantôt l'une des variétés de myélocytes, tantôt les globules rouges à noyau. Ehrlich dit même que chaque cas a pour ainsi dire sa formule, assez spéciale pour permettre de le distinguer des autres. Il ne faudrait pourtant pas attacher trop d'importance au caractère particulariste de chaque cas. Il faut bien se rappeler en effet que des modifications importantes peuvent se produire d'un jour à l'autre chez un même leucémique sous des influences physiologiques, thérapeutiques et surtout pathologiques.

5° Le nombre des *hématoblastes* était augmenté dans les observations de Hayem, de Litten [1]; il était tantôt augmenté, tantôt abaissé dans celles de Emden [2].

6° Le sang, desséché entre lame et lamelle, montre dans tous les cas des *cristaux* de Charcot-Robin et des aiguilles de tyrosine (Sabrazès). Les cristaux de Charcot-Robin persistent assez longtemps, les aiguilles de tyrosine sont beaucoup plus fragiles.

Ces cristaux n'existent pas dans le sang de la circulation ; ils se forment seulement dans les organes pendant la vie ou dans le sang après la mort ; durant la vie, Westphal les a trouvés dans le suc splénique, Grawitz dans un exsudat pleural hémorragique, et Burckhardt dans le suc splénique de sujets atteints de leucémie.

Après la mort, on les trouve surtout dans le sang et dans la moelle des os. Burckhardt, en chauffant des préparations de sang, en a vu se former à l'intérieur des leucocytes, mais, chose curieuse, pas dans les leucocytes éosinophiles.

En général, on les voit dans les leucémies où il y a beaucoup d'éosinophiles, comme dans toutes les conditions où ces leucocytes sont abondants (crachats des asthmatiques). Suivant Neumann, ils se voient dans les cas où il y a dans le sang beaucoup de grands leucocytes mono ou polynucléés ayant un protoplasma abondant ; aussi n'en voit-on point dans la leucémie à lymphocytes ; pourtant

[1] LITTEN. *Berlin. klin. Woch.*, 1877.
[2] EMDEN. *Bijdragen tot de Kennis van het Blood.* Leyden, 1896

on peut en retrouver dans la moelle lymphoïde, au niveau des amas restants de cellules myéloïdes.

Les cristaux de Charcot-Robin ont été identifiés aux cristaux de spermine de Böttcher; Pœhl les regarde comme des cristaux de phosphate de spermine, dérivant de la nucléine des leucocytes en voie de destruction.

7° La *masse du sang* ne paraît pas notablement diminuée (Lazarus).

8° La *densité du sang* est en général plus élevée que ne le ferait supposer la quantité d'hémoglobine ; ce qui tient au grand nombre de globules blancs. Ainsi dans un cas, Lazarus a trouvé une densité de 1 050 (méth. d'Hammerschlag), avec une quantité d'hémoglobine de 0,50 (méth. de Gowers).

9° La *coagulabilité du sang* est en général trouvée diminuée (V. Limbeck, Rywosch et Berggrün[1], etc.). Samson Himmelstjerna l'a trouvée normale dans un cas; Lazarus l'a trouvée augmentée.

Ces différences tiennent peut-être à des différences dans la composition leucocytaire, certains leucocytes étant plus capables de fournir du ferment coagulant que d'autres. Ainsi, d'après Lilienfeld, le pouvoir coagulant des leucocytes tient à leur richesse en nucléine; et d'après Minkowski, les lymphocytes sont plus riches en nucléine que les polynucléaires.

D'autre part, Brandenburg a vu que la moelle des os se colorait fortement en bleu par la teinture de gaïac, tandis que les organes lymphoïdes ne se colorent pas, ce qui indique des propriétés différentes pour les nucléoprotéïdes des cellules de la moelle et pour celles des ganglions.

10° Le *sérum* est à peu près normal, quant à sa densité, son résidu sec et sa teneur en albumine.

Matthes[2], examinant le sérum d'un cadavre, y a trouvé une deutéro-albumose et des nucléoalbumines dissoutes.

Magnus Lévy[3] a trouvé dans le sang d'un cadavre des quantités abondantes d'acide urique ; Kossel de la xanthine.

[1] RYWOSCH et BERGGRÜN. *Wien. Med. Wochen.*, 1893, n° 50.

[2] MATTHES. *Berl. klin. Woch.*, 1894, n° 23.

[3] MAGNUS LÉVY. Ueb. d. Stoffwechsel bei akut. u. chron. Leuk., *Virchow's Archiv*, t. CLII, asc. 1898.

Leucémie myélogène aiguë. — Fränkel n'admettait pas l'existence de la leucémie myélogène aiguë. Pinkus[1], Ehrlich et Lazarus, n'ont cité que des cas de leucémie lymphatique aiguë. Cependant Walz[2] pense que la leucémie myélogène peut aussi évoluer sous la forme aiguë. Ewing admet l'existence de la leucémie myélogène aiguë et en décrit deux cas, dont le diagnostic est basé sur des examens anatomo-pathologiques. Grawitz en rapporte un cas, mortel en deux semaines, où il y avait 190 000 leucocytes, dont 5 p. 100 de petits mononucléaires, 15 p. 100 de grands mononucléaires, 10 p. 100 de polynucléaires, 60 p. 100 de myélocytes neutrophiles et 10 p. 100 de myélocytes éosinophiles. Reimann[3] en a observé un cas mortel, en quelques semaines, avec des hémorragies répétées. Türck[4] a rapporté un cas analogue avec 1 060 000 hématies, 42 000 leucocytes, dont 47 p. 100 de myélocytes. Michaelis[5] en a publié un cas.

Billings et Capps[6] en ont observé un cas qui évolua en l'espace de deux mois, avec une rate hypertrophiée et des hémorragies : au début ils trouvèrent 2 millions d'érythrocytes, avec 0,40 d'hémoglobine, 2 160 hématies nucléées et 540 000 leucocytes, dont 30,4 p. 100 de myélocytes ; vers la fin 1 700 000 érythrocytes. 0,30 d'hémoglobine, 2 618 hématies nucléées, 374 000 leucocytes dont 54,4 p. 100 de myélocytes.

Hirschfeld et Alexander[7] ont signalé aussi un cas de leucémie aiguë myélogène sans hémorragie, où un examen de sang fait quinze jours avant la mort n'avait révélé qu'une anémie extrême, mais pas de leucocytose ; tandis que quelques jours avant la mort, on trouvait 36 000, puis 42 000 leucocytes, 63 p. 100 de polynucléaires, 8 p. 100 de myélocytes.

Hayem[8] a rapporté un cas de leucémie aiguë hémorragique dans

[1] Pinkus. Die lymphatische Leukœmie. *Specielle Pathologie und Therapie von Nothnagel.* Bd. VIII, Th. I, H. III, Wien, 1901.

[2] Walz. *Centralbl. f. Path. u. allg. Anat.*, 1901, n° 23.

[3] Reimann. *Wien. klin. Woch.*, 1899, n° 39.

[4] Türck. *Zeit. f. innere Medicin*, 1903, n° 13, p. 336.

[5] Michaelis. *Zeit. f. klin. Med.*, 1902, t. XLV, p. 87.

[6] Billings et Capps. Acute myelogenic Leukœmia, *The am. journ. of the med. Science* sept. 1903, p. 375.

[7] Hirschfeld u. Alexander. *Berl. klin. Wochensch.*, 17 mars 1902, n° 11, p. 231.

[8] Hayem. *Soc. de biol.*, 31 déc. 1898.

lequel la formule hématologique fait penser plutôt à la variété myélogène qu'à la variété lymphatique (abondance des hématies nucléées et des leucocytes polynucléaires, à côté des grandes cellules uninucléées, à noyau peu coloré et à protoplasma clair, comme on en rencontre dans la leucémie).

En résumé, la formule de la leucémie myélogène aiguë est caractérisée par : 1° Une anémie intense et progressive ; 2° Une augmentation du nombre des leucocytes très variable, allant de 16 000 à 540 000 ; 3° Une forte proportion de myélocytes (25 à 96 p. 100); sous ce nom, Billings et Capps rangent non seulement les mononucléaires granuleux, mais aussi des grands leucocytes mononucléaires non granuleux qui, suivant eux, proviennent aussi de la moelle des os ; entre les myélocytes granuleux et non granuleux il y a, en effet, des termes de passage représentés par des grands mononucléaires à granulations peu distinctes ; 4° Les éosinophiles, les mastzellen et les hématies nucléées peuvent être absents, ou exister en proportion très variable.

Indépendance des deux variétés de leucémie. — La leucémie myéloïde peut-elle se transformer en lymphoïde ou inversement ? Cela n'est pas prouvé jusqu'ici.

Il y a bien le cas de Wey[1] qui semble l'indiquer : cet auteur a vu en juillet, dans un cas de leucémie myélogène, 66,5 p. 100 de myélocytes, tandis qu'en août et septembre, il a trouvé 96,3 p. 100 de mononucléaires non granuleux ; Lazarus critique cette observation et pense que l'auteur a pu confondre les myélocytes avec des mononucléaires non granuleux, les granulations neutrophiles pouvant disparaître sous l'influence de la cachexie ; Billings et Capps font rentrer cette observation dans le cadre de la leucémie myélogène aiguë.

Action des infections[2]. — Les infections secondaires (érysipèle, septicémie, tuberculose, grippe, etc.) sont très fréquentes au cours de la leucémie.

[1] V. der Wey. Beitr. z. Kenntn. d. Leukœmie. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1896, p. 287, t. LVII.
[2] Weil. *Congrès de médecine de Paris*, août 1900.

Elles déterminent des modifications considérables de la formule sanguine, qui sont un peu différentes d'ailleurs, selon qu'il s'agit de leucémie lymphatique ou de leucémie myélogène.

Dans la *leucémie myélogène*, l'infection détermine une diminution considérable de la leucocytose [1]. Dans un cas de Richter, cité par Lazarus, le nombre des leucocytes tomba de 380 000 à 29 100, sous l'influence d'un érysipèle. Dans un cas de Bezançon et Weil [2], le nombre des leucocytes tomba de 155 000 à 19 000, c'est-à-dire à un taux qui ne dépasse pas celui des leucocytoses infectieuses ordinaires.

Dans un cas de Eisenlohr [3], sous l'influence d'une infection à allures typhoïdes, la rate et les ganglions diminuèrent de volume, cependant que le nombre des leucocytes redescendait presque à la normale ; cet état persista deux semaines, puis l'état leucémique du sang se reproduisit.

Heuck [4] à la suite d'une pleurésie purulente fébrile, Quincke [5], à l'occasion d'une tuberculose miliaire aiguë, ont vu diminuer fortement le chiffre des leucocytes.

Kovacz [6] a observé, à la suite d'une influenza, une diminution de la rate et du nombre des leucocytes. Dans tous ces cas, la diminution portait principalement sur les myélocytes, tandis que le nombre de polynucléaires restait à peu près le même et que la formule se rapprochait de celle des leucocytoses polynucléaires neutrophiles.

Dans les cas de Murrel [7], de Elsner et Groat [8], le nombre des leucocytes a diminué progressivement en même temps que se développait une tuberculose pulmonaire ; la diminution portait surtout sur le chiffre des myélocytes.

La diminution peut être telle que le chiffre des leucocytes tombe au-dessous du chiffre normal, comme dans l'observation de Kœrmœczi, où de 100 000, le nombre des globules blancs descendit à

[1] Koermoeczi. *Deut. med. Woch.*, 23 nov. 1899.
[2] Bezançon et Weil. *Soc. méd. des hôpitaux*, 5 juillet 1900.
[3] Eisenlohr. *Virchow's Archiv*, 1898, t. LXXIII, p. 56.
[4] Heuck. *Virchow's Archiv*, t. LXXVIII, p. 475, 1879.
[5] Quincke. *Münch. med. Woch.*, 1890, n° 1.
[6] Kovacz. *Wiener klin. Woch.*, 1893, n° 39.
[7] Murrel. Leucémie splénique terminée par tuberculose, *Lancet*, 1902, II.
[8] Elsner et Groat. *Am. J. of the med. Sciences*, 1901, p. 271.

2 000 ou 3 000 le jour de la mort. Dans certains cas même, l'infection secondaire peut entraîner une diminution persistante, au point qu'on pourrait considérer la leucémie comme guérie. E. Kraus[1] a vu, chez un leucémique, sous l'influence d'un érysipèle et de la tuberculose, disparaître tous les symptômes leucémiques, en particulier les altérations du sang pendant le mois qui précéda la mort du malade, ces symptômes ne reparurent pas.

En même temps qu'elle diminue le nombre des leucocytes, l'infection amène un changement de la formule leucocytaire : les formes anormales, myélocytes granuleux, globules rouges à noyau, deviennent rares ou tendent à disparaître, en même temps que le taux des leucocytes polynucléaires se rapproche de la normale.

Dans certains cas, un examen superficiel peut faire croire au retour de l'équilibre leucocytaire normal.

Cette diminution du chiffre des leucocytes paraît devoir être rapportée à une destruction plus active des leucocytes, ainsi que le prouve l'excès d'acide urique dans les urines (Fränkel).

Dans la *leucémie lymphatique chronique*, les infections banales amènent au contraire une augmentation, souvent énorme, de la leucocytose totale. Dans un cas de Müller[2], à la suite d'une attaque d'influenza, les leucocytes passèrent de 180 000 à 400 000. Dans une observation de A. Petit et Weil[3], le chiffre s'éleva en huit jours de 202 000 à 398 000, sous l'influence d'une bronchite fébrile. Dans un cas de Grawitz, une pneumonie intercurrente abaissa momentanément le chiffre des leucocytes pour l'augmenter ensuite considérablement; la formule leucocytaire ne se modifia point.

La formule leucocytaire est relativement peu modifiée ; les polynucléaires augmentent légèrement de nombre (2 à 4 p. 100 dans un cas de Hirtz et Labbé[4]), les éosinophiles disparaissent et les globules rouges à noyau deviennent plus nombreux. Cependant Pinkus[4] pense que le nombre des leucocytes peut, dans certains cas, diminuer à la suite d'une infection et que la polynucléose peut succéder à la lymphocytose.

[1] Kraus. *Prager med. Woch.*, 1899, n° 41.
[2] Muller. Die Morphol. d. leuk. Blutes. *Centralbl. f. allg. Path.*, 1894.
[3] A. Petit et Weil. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 30 mars 1900.
[4] Hirtz et M. Labbé. *Soc. médicale des hôpitaux*, 23 mars 1900.

La tuberculose, compliquant la leucémie lymphatique, produit tantôt une augmentation, tantôt une diminution du chiffre des leucocytes. Dans le cas de Stintzing[1], le nombre des leucocytes a diminué. Dans celui de Lichtheim[2], le chiffre des leucocytes, qui était de 250 000 à un premier examen, tomba à 8 000 avant la mort. Au contraire, dans le cas de Baldwin[3], la leucocytose a plutôt progressé.

Dans la *leucémie aiguë,* la leucocytose diminue d'une façon considérable sous l'influence d'une infection, et la leucolyse peut être presque complète ; il y a cependant une légère augmentation des polynucléaires.

Les infections n'ont pas une action plus marquée sur les globules rouges des leucémiques que sur ceux de l'homme sain ; il n'y a qu'une légère diminution des hématies et de l'hémoglobine.

Action des médications. — Certaines médications peuvent aussi modifier la formule hémoleucocytaire des leucémiques. Dans un cas de leucémie myélogène, Landerer[4] a vu, après une injection intraveineuse d'acide cinnamique le nombre des leucocytes s'élever de 170 000 à 560 000, en même temps que le taux des polynucléaires passait de 45 à 86 p. 100 et qu'apparaissaient des hématies nucléées après 24 heures, les leucocytes étaient revenus au taux antérieur.

Jacob, par des injections d'extrait de rate, Richter par des injections de spermine, ont obtenu une diminution des leucocytes dans la leucémie chronique.

Dans un cas de leucémie lymphatique, Grawitz a produit une diminution passagère du chiffre des leucocytes en provoquant un abcès par une injection de térébenthine.

Rapports de la leucémie et de l'anémie pernicieuse progressive. — Si dans la majorité des cas, la formule de la leucémie est assez caractéristique pour qu'il n'y ait pas d'hésitation sur le diagnostic de cette affection, il n'en est pas toujours ainsi. Sans parler des états infectieux, tels que la variole, qui présentent par leur for-

[1] Stintzing. *Münch. med. Woch.*, 1890, n° 1.
[2] Lichtheim. *Deut. med. Woch.*, sept. 1897, p. 193.
[3] Baldwin. *Am. J. of the med. Sciences*, juin 1899, p. 656.
[4] Landerer. *Le traitement de la tuberculose*, 1899.

mule sanguine une analogie avec la leucémie myélogène, et d'un certain nombre d'infections diverses qui peuvent exceptionnellement présenter un chiffre énorme de leucocytes (plus de 100 000), il est en effet quelques cas où la formule hémoleucocytaire participe à la fois de celle de la leucémie et de celle de l'anémie pernicieuse progressive; d'autres, où la prédominance des hémorragies a pu faire penser au purpura, dont la formule rappelle jusqu'à un certain point celle de la leucémie myélogène.

Ainsi Williamson et Martin[1] ont observé un cas de leucémie lymphatique dans lequel l'état du sang rappelait l'anémie pernicieuse; le nombre des globules rouges tomba à 900 000, puis à 300 000; l'hémoglobine à 0,20, puis à 0,12, tandis que le nombre des globules blancs s'élevait à 34 000 puis à 38 000; la proportion des lymphocytes était de plus de 99 p. 100; il y avait de très rares myélocytes et polynucléaires, et de nombreuses hématies nucléées. Au point de vue clinique, ce cas évolua d'une façon aiguë, sans hémorragie et sans hypertrophie ganglionnaire.

Westphal[2] a décrit un cas analogue : le nombre des globules rouges était tombé au-dessous de 816 000; celui des leucocytes était de 24 000, avec une majorité de lymphocytes; dans ce cas, il y eut des hémorragies multiples.

Cabot rapporte 2 cas semblables : dans le premier, il y avait 912 000 globules rouges, 23 000 globules blancs et 97 p. 100 de lymphocytes; dans le deuxième, 700 000 globules rouges, 600 000 globules blancs et 99,8 p. 100 de lymphocytes.

Dans un cas observé par l'un de nous, l'état du sang était tout à fait caractéristique de l'anémie progressive (550 000 hématies, 3 p. 100 d'oxyhémoglobine, 3 520 hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes), mais il y avait en même temps 32 000 leucocytes avec 44 p. 100 de polynucléaires et 66 p. 100 de mononucléaires, dont un certain nombre de myélocytes.

Dans un cas de Arneth[3], la formule leucocytaire s'est montrée intermédiaire entre la leucémie myélogène et l'anémie pernicieuse

[1] Williamson et Martin. *British med. Journal*, 10 mai 1901.
[2] Westphal. *München. med. Woch.*, 1890, p. 4.
[3] Arneth. *Deutsches Arch. für klin. Medicin*, t. LXIX, fasc. III.

progressive. Le nombre des globules rouges était tombé à 256 000 ; le taux de l'hémoglobine à 0,10 ; les globules blancs étaient au nombre de 10 600 ; les globules rouges étaient très irréguliers de forme et de dimensions, souvent polychromatophiles ; il y avait des globules rouges nucléés, normoblastes et mégaloblastes, en nombre notable (2 p. 100 leucocytes) ; la formule leucocytaire était caractérisée par : 42 leucocytes mononucléaires, 44 polynucléaires neutrophiles, 13 myélocytes neutrophiles, 1 myélocyte éosinophile. Cette affection évolua en un mois environ, chez un enfant de 10 ans; l'enfant n'avait rien au poumon, la fièvre était vive, le foie et la rate étaient légèrement hypertrophiés. On peut en rapprocher le cas de Hitschmann et Lehndorf[1], où la formule hématologique participait à la fois de celle de l'anémie pernicieuse et de celle de la leucémie myélogène (724 000 hématies, avec des mégalocytes et de nombreux normoblastes et mégaloblastes; 35 000 leucocytes, avec une forte proportion de myélocytes granuleux et non granuleux).

Bien plus, on a cité des cas où la maladie avait changé de caractère au cours de son évolution. Gerhardt[2] a vu, chez un leucémique qui avait un leucocyte pour trois globules rouges, une disparition rapide de la leucocytose survenir en l'espace de trois jours, tandis que le sang prenait les caractères de l'anémie pernicieuse. Litten[3] a rapporté un cas d'anémie pernicieuse où, quatre jours avant la mort, une leucémie aiguë se développa.

ÉTATS PSEUDO-LEUCÉMIQUES

Des leucémies lymphatiques et myélogènes se rapprochent un certain nombre d'états morbides qui ont tous pour caractères communs : l'anémie, les modifications de la formule hémoleucocytaire, et les altérations des organes hématopoïétiques.

C'est là un groupe fort disparate ; nous y trouvons, à côté d'états morbides assez bien définis tels que la pseudo-leucémie, l'anémie pseudo-leucémique infantile, des groupements artificiels tels que le

[1] Hitschmann u. Lehndorf. *Zeit. f. Heilkunde*, mai 1903, t. V, p. 190.
[2] Gerhardt. *Sitzungsber. d. phys. Gesell. zu Würzburg*, 19 mai 1888.
[3] Litten. *Berlin. klin. Woch.*, 1877, p. 257.

lymphadénome, l'anémie splénique, la maladie de Banti, dont les limites et la compréhension varient avec les divers observateurs.

La confusion entre ces divers états résulte de ce que les classifications ont été faites à des époques différentes et basées tantôt sur la clinique, tantôt sur l'anatomie pathologique, tantôt sur la formule sanguine; une révision de ces anciennes classifications s'impose; certains termes, qui prêtent à confusion, doivent disparaître de la nomenclature.

Il en est ainsi du *lymphadénome*. Sous le terme général de lymphadénome, on a longtemps confondu des types cliniques très divers, dont le seul lien était la production de tumeurs non suppurées aux dépens des organes lymphoïdes. En nous appuyant sur l'anatomie pathologique[1], nous avons montré qu'il fallait faire une dissociation de ce groupe, qui renferme des états morbides absolument disparates :

On peut y distinguer : 1° des adénites infectieuses chroniques (adénie infectieuse de Bard et Guillermet);

2° Des adénites tuberculeuses à forme hypertrophique (lymphome tuberculeux des auteurs allemands, tuberculose hypertrophique pseudo-lymphadénique (Sabrazès, Berger et Bezançon);

3° Des adénopathies syphilitiques (lymphome gommeux des allemands) qui peuvent guérir sous l'influence du traitement antisyphilitique et présentent des altérations histologiques spécifiques (Löwenbach)[2]. Ces cas ont été surtout étudiés par Ricord, Neumann, Virchow, Fournier[3], Lustgarten[4];

4° Des hyperplasies du tissu lymphoïde, auxquelles devrait être réservé le nom de *lymphadénome proprement dit*, et qui font partie du groupe des leucémies ou des pseudo-leucémies;

5° Enfin des tumeurs des ganglions (lymphosarcome).

Nous n'avons pas à rappeler ici la formule des adénites infectieuses, tuberculeuses ou non, qui a déjà été étudiée. Nous décrirons seulement celles de la pseudo-leucémie et du lymphosarcome.

1 F. Bezançon et M. Labbé. *Congrès de Lille*, 1899, et Mémoire inédit à l'Académie de médecine, 1899.

2 Löwenbach. Beitr. z. Hist. d. gumm. Lymphome. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1899, t. XLVIII, fasc. I.

3 Fournier. *Arch. gén. de méd.*, sept. 1889.

4 Lustgarten. *Wiener med. Presse*, 1889, 1890, n° 26.

§ Ier. — Pseudo-leucémies.

Sous le nom de pseudo-leucémie, on peut, avec Cohnheim [1], désigner un groupe d'affections caractérisées par une hyperplasie des organes hématopoïétiques tout-à-fait semblable à celle qu'on observe dans la leucémie, mais se distinguant de celle-ci par l'état du sang : l'hyperleucocytose de la leucémie fait défaut, et l'on retrouve seulement les modifications de l'équilibre leucocytaire qui caractérisent les deux formes de leucémie, la lymphocytose dans un cas, la myélocytose dans l'autre.

On peut donc distinguer, dans ce groupe, deux types différents : 1° la pseudo-leucémie lymphoïde ; 2° la pseudo-leucémie myéloïde [2].

Pseudo-leucémie lymphoïde. — Cette affection évolue cliniquement de la même façon que la leucémie ; elle se caractérise : par des tumeurs ganglionnaires, localisées ou généralisées ; par une hypertrophie splénique ; et souvent par des tumeurs lymphoïdes de la peau rentrant dans la catégorie du mycosis fongoïde.

La forme la plus commune est la forme ganglionnaire ; c'est elle que Bonfils [3], Trousseau [4] décrivirent sous le nom d'adénie. Un certain nombre des cas désignés par les chirurgiens sous le nom de lymphadénome doivent y être rattachés [5].

[1] Cohnheim. *Virchow's Archiv*, t. XXXIII, p. 461.

[2] Le groupement des pseudo-leucémies et leur classification d'après la formule sanguine, est loin de reposer sur des bases aussi solides que le groupement des leucémies. Certains auteurs ne l'admettent point. Grawitz pense que l'état du sang est, dans ces cas, très variable et très peu caractéristique ; que les altérations hématiques sont d'ordre secondaire et qu'elles n'ont pas plus d'importance ici que dans toute autre maladie cachectisante ; comme les altérations anatomiques et les conditions étiologiques sont variables dans chaque cas et ne présentent pas de connexions étroites avec les symptômes, Grawitz conclut que la pseudo-leucémie est, comme la chlorose, l'anémie pernicieuse, un syndrome clinique qui mériterait plutôt d'être rangé dans la pathologie glandulaire que dans la pathologie hématique.

Sans vouloir faire de la pseudo leucémie une entité morbide, il nous semble cependant qu'elle représente un syndrôme anatomo-clinique, d'étiologie sans doute variable, mais dans lequel la localisation des lésions sur les organes hématopoïétiques entraîne des troubles fonctionnels de ces organes, qui se traduisent en clinique par des symptômes spéciaux, au premier rang desquels se placent l'anémie et la modification de la formule leucocytaire. C'est la localisation anatomique des lésions qui fait l'individualité du syndrôme.

[3] Bonfils. *Soc. méd. d'observation*, Paris, 1856.

[4] Trousseau. *Gaz. des Hôpitaux*, 1857, p. 577.

[5] C'est aussi le même état morbide que Hodgkin observa en 1832, que Wunderlich, Billroth en 1868, Virchow en 1861 étudièrent cliniquement et anatomiquement.

D'autres fois, la détermination principale est l'hypertrophie de la rate : Weil et Clerc en ont rapporté deux cas. L'un de nous a eu l'occasion d'en observer un cas typique[1].

La formule sanguine est la suivante : le nombre des leucocytes est normal ou voisin de la normale ; quelquefois diminué (2 400 dans une observation), ou légèrement augmenté (9 à 20 000).

La formule leucocytaire est caractérisée par une mononucléose ; au lieu que le rapport des mononucléaires aux polynucléaires soit de 1 à 3 comme dans le sang normal, il est ici de 2 ou 3 pour 1. Il y a inversion de la formule [2] ; le nombre des mononucléaires était de 73 p. 100 dans un cas de Weil et Clerc, de 60 à 83 p. 100 dans un cas de Germes.

Ce sont, en général, des lymphocytes et des petits mononucléaires non granuleux ; on ne trouve pas de myélocytes dans ces cas.

L'anémie est ordinairement très marquée, progressive. Le nombre des hématies, dans le cas de Germes[3], tomba de 3 600 000 à 1 271 000 avant la mort.

Il n'y a pas d'hématies nucléées.

C'est la formule sanguine qui permet, ainsi que l'a montré le premier Ehrlich, de caractériser ce type morbide ; les observations publiées depuis par Vaquez et Ribierre[4], Weil et Clerc[5], Jolly, Harlow Brooks[6] ; M. Labbé en ont montré la réalité.

[1] Dans ce cas on comptait 2 883 000 globules rouges, 7 p. 100 d'oxyhémogtobine, 3 100 globules blancs, dont 32 p. 100 de lymphocytes, 34 p· 100 de mononucléaires moyens et gros et 34 p. 100 de polynucléaires.

[2] Cette formule n'est pas acceptée par tous les auteurs ; Reinert (*Die Zählung d. Blutkörperch.*, Leipzig, 1891), a vu dans un certain nombre de cas de pseudo-leucémie, une diminution des lymphocytes qu'il attribue à l'impossibilité pour le tissu lymphoïde malade de produire des lymphocytes. Weiss (*Hämatologische Untersuchungen*, Wien, 1896), a vu dans la pseudo-leucémie, non compliquée d'infection, une leucocytose modérée avec polynucléose.Becker (*Deut. med. Woch.*, 1901, n° 42), a observé une transformation de la formule au cours de la maladie avec augmentation des polynucléaires (50 p. 100 de mononucléaires au début ; 41 p. 100 à une période plus tardive) ; il pense que la lymphocytose est un fait banal lorsqu'il y a hypertrophie ganglionnaire, comme dans la syphilis, la rougeole, la fièvre typhoïde, et qu'elle ne peut servir à caractériser la pseudo-leucémie et à en faire un état morbide spécial. Grawitz, sur six cas de pseudo-leucémie, n'a vu qu'une fois une véritable mononucléose (10 mononucléaires pour 1 polynucléaire) ; dans les autres cas, la formule était soit normale, soit caractérisée par une polynucléose ; elle variait avec les périodes de la maladie dans des limites très étendues.

[3] Germes. *Des leucémides.* Thèse de Toulouse, 1902.

[4] Vaquez et Ribierre. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 9 juillet 1900.

[5] Weil et Clerc. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 10 oct. 1902 ; et *Soc. de pediatrie*, déc. 1902.

[6] Harlow Brooks, *Med. Review*, 17 déc. 1898.

Pseudo-leucémie myéloïde. — Il semble qu'à côté du type lymphoïde, on puisse constituer également un type myéloïde, caractérisé cliniquement par de la splénomégalie, avec hypertrophie peu marquée ou volume normal du foie et des ganglions lymphatiques.

La formule sanguine est caractérisée par :

1° Un nombre de leucocytes généralement normal ou voisin de la normale ; cependant on note quelquefois une hyperleucocytose (12 000 à 15 000, même 38 000 dans un cas), ou une hypoleucocytose.

2° Une formule leucocytaire myéloïde : polynucléaires neutrophiles en nombre très variable, souvent inférieur à la normale ; polynucléaires éosinophiles et basophiles, souvent en nombre normal ; lymphocytes et grands mononucléaires augmentés ; cellules d'irritation de Türck dans un cas de Leube. La caractéristique réelle est la présence de myélocytes neutrophiles (1 à 29 p. 100), de quelques myélocytes éosinophiles et basophiles ; enfin et surtout d'hématies nucléées en nombre considérable (2 à 7 p. 100 leucocytes). Ce sont des normoblastes, des mégaloblastes, dont le nombre l'emporte quelquefois sur celui des normoblastes, des métrocytes.

3° Une anémie d'un degré très variable : 3 000 000 d'hématies dans certains cas ; 245 000 seulement dans d'autres.

Les observations de cette forme de pseudo-leucémie sont encore peu nombreuses et assez disparates ; beaucoup sont insuffisamment étudiées. Cependant Weil et Clerc [1] ont pu en réunir une dizaine dans lesquelles existait le groupement de splénomégalie, d'anémie et de myélémie ; quelques-unes, comme l'observation de Rathery [2] où on a trouvé à l'autopsie une transformation myéloïde complète de la rate, légitiment la constitution de ce groupe morbide.

Peut-être les anciens cas de lymphadénome métatypique dans lesquels on a constaté des cellules myéloïdes dans les tumeurs, rentrent-ils dans ce groupe ?

Rapport avec les leucémies. — On discute encore sur le rapport qui existe entre les leucémies et les pseudo-leucémies. Si l'absence ou

[1] Weil et Clerc. *Arch. géner. de méd.*, nov. 1902.

[2] Rathery. Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie. *Soc. de biologie*, 1er févr. 1902.

le faible degré de la leucocytose semblent de prime abord établir une démarcation profonde entre ces deux types nosographiques, beaucoup d'autres caractères établissent des points de contact. Les lésions anatomopathologiques sont à peu près identiques ; ainsi dans la pseudo-leucémie lymphoïde, on voit se produire dans les divers organes hématopoïétiques et dans le foie, le poumon, le rein, des lymphomes à lymphocytes, de même qu'au cours de la leucémie lymphoïde. Ehrlich signale comme seule particularité, la prédominance des lymphomes durs sur les lymphomes mous ; de même dans certains cas de pseudo-leucémie myéloïde où l'étude histologique a été faite d'une façon suffisante, on trouve signalée la reviviscence fœtale de la moelle osseuse et la transformation myéloïde complète de la rate (observations de Leube [1] et de Von Jaksch [2]).

Dans un certain nombre de cas, enfin, on a observé la transformation directe de la pseudo-leucémie en leucémie. Askanazy [3] a vu un cas de pseudo-leucémie, durant depuis deux ans et demi, se transformer en une leucémie lymphatique, dont la durée fut d'un an et demi. Kuhnau et Weiss [4] ont observé la transformation d'une pseudo-leucémie (3 700 000 hématies ; 2 800 leucocytes) en leucémie lymphatique (68 000 globules blancs et plus) sous l'influence d'injections répétées de pilocarpine.

Fleischer et Penzeldt ont vu un malade atteint de pseudo-leucémie avec hypertrophie généralisée des ganglions et splénomégalie qui, quatre mois après le début de l'affection, ne présentait pas d'hyperleucocytose, tandis que douze mois après il y avait dans son sang un globule blanc pour huit globules rouges ; à l'autopsie on trouva des lymphomes, avec infiltration lymphoïde du foie, et moelle osseuse normale.

Mosler, Posselt ont rapporté des cas analogues.

Lücke a vu un cas de lymphosarcome se transformer en leucémie lymphatique après ouverture dans une veine.

[1] Leube. *Münch. med. Woch.*, 7 avril 1900.
[2] V. Jaksch. *Zeit. f. Heilkunde*, 1901, fasc. 8.
[3] Askanazy. *Zieglers Beitr.*, 1888, t. III, p. 411.
[4] Kuhnau et Weiss. *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1898, n° 482.

Ehrlich a vu quelquefois, dans les cas de pseudo-leucémie, le nombre des globules blancs subir, quelque temps avant la mort, une augmentation rapide en même temps que les autres symptômes s'aggravent, comme dans certains cas de leucémie aiguë.

Se fondant sur ces observations, Wunderlich, Gilbert, Ehrlich font de l'adénie la première étape de la leucémie. Mais ces cas sont exceptionnels ; en réalité, la transformation de la pseudo-leucémie en une leucémie persistante est rarement observée, soit qu'une maladie intercurrente amène la mort avant que la pseudo-leucémie ait achevé son évolution (Rothe) [1], soit qu'il y ait une distinction plus radicale entre la pseudo-leucémie et la leucémie, ainsi que le pense Grawitz [2].

Ehrlich fait ressortir que certains cas de lymphodermie pernicieuse du type Kaposi (mycosis fongoïde des auteurs français) établissent encore des rapports entre la pseudo-leucémie et la leucémie, puisque ces affections cutanées peuvent évoluer tantôt avec la formule hématique de la pseudo-leucémie, tantôt avec celle de la leucémie.

En effet, dans cette affection, on trouve tantôt un chiffre de leucocytes normal (Doutrelepont, Leredde et Weil) [3], tantôt une leucocytose marquée (23 000 à 53 000) ; tantôt des chiffres qui rappellent ceux de la leucémie (Kaposi [4], Leredde ont compté 110 et 112 000 leucocytes dans la forme lymphodermique de la maladie). La formule leucocytaire est caractérisée, dans certains cas, par de la lymphocytose (Bensaude, Leredde), d'autres fois par une éosinophilie de 10 à 30 p. 100 (Köbner [5], Lafitte, Gastou, Danlos et Leredde).

[1] Rothe. Inaug.-Dissert. Berlin, 1880.

[2] Grawitz fait ressortir que la leucémie est survenue parfois à la suite de cachexie malarienne ou de lymphosarcome, bien que l'on ne puisse établir de relation précise entre ces affections et la leucémie. Il a tendance à considérer les cas de pseudo-leucémie transformés en leucémie, plutôt comme de vraies leucémies qui, à leur première période, ne présentaient pas encore les altérations caractéristiques du sang.

[3] Leredde et Weil. Rapports du mycosis fongoïde, de la lymphadénie et de la leucémie. *Arch. de méd. expér.*, 1899.

[4] Kaposi. *Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten.* Wien.

[5] Köbner. Multiple Hautsarcome der Extremikäten. *Berliner klin. Wochens.*, 1886, Nr 12.

§. II. — Lymphosarcome.

Sous ce nom, avec Kundrat[1], on désigne une variété de sarcome qui nait dans le tissu lymphoïde (ganglions, rate, amygdales, follicules clos), et qui est susceptible de se généraliser à tout le système lymphatique, comme les tumeurs lymphadéniques.

Un certain nombre de ces tumeurs sont très difficiles à distinguer des tumeurs de la pseudo-leucémie, parce qu'elles évoluent longtemps dans les ganglions lymphatiques ou dans la rate sans déborder la capsule, en déterminant seulement une hypertrophie de ces organes; mais la plupart du temps elles s'en distinguent, parce qu'à l'inverse des tumeurs pseudo-leucémiques, elles débordent la capsule des organes lymphoïdes, envahissent les tissus voisins, se compliquent d'ulcérations et donnent des métastases en dehors des organes lymphoïdes.

La formule hémoleucocytaire sépare d'ailleurs le lymphosarcome de la leucémie et de la pseudo-leucémie. L'équilibre leucocytaire est parfois normal, plus souvent il y a une diminution, parfois même considérable, du chiffre des lymphocytes (Reinbach [2], Türck) [3].

Dans deux cas de sarcome primitif des ganglions, Weil et Clerc[4] ont, par contre, trouvé une hyperleucocytose de 11 250 et de 26 120; avec une polynucléose de 77 à 80 p. 100 dans un cas et de 75 p. 100 dans l'autre. Grawitz a trouvé aussi dans trois cas une très forte hyperleucocytose, avec polynucléose. Dans un cas de sarcome primitif des ganglions et de l'amygdale, M. Labbé a trouvé une leucocytose décroissante (15 000, puis 11 000 et 3 000 leucocytes), en même temps qu'une augmentation progressive des polynucléaires (57, puis 68 et 70 p. 100) et une décroissance des éosinophiles (8, puis 3 et 0 p. 100).

§ III. — Anémie pseudo-leucémique infantile.

Sous ce nom, Von Jaksch [5] a décrit un état particulier des nourrissons, caractérisé par une anémie intense, des hémorragies de la

[1] KUNDRAT. Ueber Lymphosarcomatosis. *Wien. klin. Wochens.*, 1893, p. 211, 234.
[2] REINBACH. *Arch. f. klin. Chirurgie*, 1893, Bd. 46. S. 486.
[3] TURCK. *Wien. klin. Woch.*, 5 oct. 1899.
[4] P.-E. WEIL et A. CLERC. *Soc. méd. des Hôp.*, 10 oct. 1902.
[5] V. JAKSCH. *Wien. klin. Woch.*, 1890.

peau, du nez, de la bouche, de l'intestin, une tuméfaction dure et quelquefois considérable de la rate, et une hypertrophie légère du foie avec un aspect normal des ganglions lymphatiques. Hayem [1] et Luzet [2] ont observé des faits du même genre.

Cette anémie pseudo-leucémique est caractérisée par sa formule sanguine : le nombre des globules rouges est très diminué ; il varie de 1 500 000 à 3 500 000 ; quelquefois il s'abaisse encore davantage et tombe à 820 000, comme dans un cas de Von Jaksch. Les hématies nucléées apparaissent en très grand nombre dans le sang, elles sont plus abondantes que dans les cas de leucémie et sont souvent en karyokinèse ; ce sont généralement des normoblastes, quelquefois des mégaloblastes dans les cas graves.

Le nombre des leucocytes est augmenté, 20 000 à 50 000 en moyenne ; il peut, dans certains cas, s'élever au-dessus de 100 000, mais on doit se demander alors s'il ne s'agit pas de leucémie. La formule leucocytaire est caractérisée le plus souvent par une mononucléose, quelquefois cependant par une polynucléose. Le nombre des polynucléaires éosinophiles varie ; il est souvent augmenté. Les myélocytes existent dans un grand nombre de cas, par exemple, dans ceux d'Ehrlich, Engel, Klein, Weil et Clerc, M. Labbé ; dans un cas de Vickery [3], il y avait 10 p. 100 de myélocytes.

Au point de vue étiologique, la caractéristique principale est l'âge auquel apparaît cet état morbide ; il est l'apanage de l'enfance : on le voit surtout de six mois à quatre ans. Il survient chez les enfants rachitiques, ou chez les enfants atteints d'entérite chronique, de tuberculose ; plus souvent encore, chez des hérédo-syphilitiques (Ehrlich, Marfan [4], M. Labbé).

S'agit-il ici d'une entité morbide ou d'un syndrome qui survient à la suite de causes diverses et auquel presque toutes les affections graves de l'enfance sont susceptibles de donner lieu ?

Von Jaksch, Hayem et Luzet considèrent qu'il s'agit là d'une véritable entité morbide. L'observation de Luzet serait en faveur de

[1] HAYEM. *Gaz. hebdom. de méd.*, 1889, p. 726 et *Soc. méd. des hôpitaux*, 1889, p. 454.
[2] LUZET. *Etude sur les anémies de la première enfance.* Thèse de Paris, 1891, Steinheil, édit.
[3] VICKERY. *Med. news*, 1897.
[4] MARFAN. De l'hypertrophie chronique de la rate dans la syphilis héréditaire. *Revue mens. des maladies de l'enfance*, mai 1903.

cette hypothèse : Il s'agissait d'un enfant de un an, ayant présenté des troubles digestifs pendant plusieurs mois, une anémie considérable (1 498 000 hématies), une faible leucocytose (15 000 leucocytes), à l'autopsie duquel on trouva une rate très volumineuse, à réticulum normal, à corpuscules de Malpighi rudimentaires, mais à pulpe accrue ; enfin un foie offrant des signes de retour au type embryonnaire, c'est-à-dire contenant de nombreux globules rouges à noyau dont plusieurs étaient en voie de division. Pour Dominici, c'est ce retour à l'état embryonnaire des organes hématopoïétiques, ce réveil de la fonction myéloïde éteinte qui caractériserait l'anémie pseudo-leucémique infantile.

Les lésions décrites par Luzet sont d'ailleurs loin d'être constantes. Von Jaksch, qui a eu l'occasion de pratiquer l'autopsie dans deux cas, signale dans l'un de l'hyperplasie chronique de la rate, dans l'autre les lésions typiques de la leucémie. Glockner [1], qui en rapporte aussi quatre cas suivis d'autopsie, ne signale qu'un épaississement du réticulum, sans modification appréciable des follicules, sans hyperplasie de la pulpe.

En présence de ces faits, Fisch, Ebstein, Marfan concluent que l'anémie pseudo-leucémique des enfants doit être considérée comme une anémie symptomatique, secondaire au rachitisme, à la syphilis héréditaire, aux troubles gastro-intestinaux, à des infections chroniques du nourrisson, à la tuberculose des ganglions lymphatiques.

Siegert [2], Stengel [3] arrivent aussi à cette conclusion que l'anémie pseudo-leucémique des enfants n'est pas une maladie spéciale, mais un type d'anémie secondaire qui peut s'observer au cours d'un grand nombre d'affections ; le caractère particulier du sang est dû à l'âge du malade plutôt qu'à la maladie elle-même. Marfan a soutenu une opinion analogue. L'un de nous, ayant eu l'occasion d'étudier plusieurs cas d'anémie pseudo-leucémique infantile, s'est aussi nettement prononcé contre la spécificité de la maladie et a conclu qu'il s'agit en réalité d'un syndrome hématologique, relevant de causes banales et diverses, très souvent de la syphilis. Dans un

[1] GLOCKNER. *Zur Kasuistik d. Anœm. inf. pseudoleuk.*, München, 1895.
[2] SIEGERT. Ub. d. Anœm. in früh. Kindesalt., *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1899, t. XLIX, p. 44.
[3] STENGEL. *Journ. Amer. Medic. Association*, 1897.

cas où le syndrome était apparu chez un hérédo-syphilitique, le retour à la normale de la formule sanguine et la disparition des symptômes sous l'influence du traitement mercuriel apportèrent la preuve qu'il s'agissait bien seulement d'une anémie avec réaction myéloïde, secondaire à l'infection syphilitique.

L'apparence d'individualité de l'affection tient à l'âge du sujet sur lequel agissent les causes morbides, âge qui explique la facilité et l'intensité avec laquelle réagissent les organes hématopoïétiques, la rate en particulier [1]. Certaines observations, comme celle de Raybaud et Vernet [2], qui chez un enfant de trois semaines mort en dix jours de pyohémie, ont trouvé un grand nombre d'hématies nucléées dans le sang (800 pour 5 à 6 millions d'hématies), montrent la facilité avec laquelle une infection provoque chez le nouveau-né une réaction du tissu myéloïde.

L'anémie pseudo-leucémique est d'ailleurs loin d'être une affection nettement définie ; son évolution est extrêmement variable : tantôt elle guérit, tantôt elle aboutit à la mort, tantôt enfin elle se transforme en leucémie ou en anémie pernicieuse progressive. Dans un cas de Luzet, on assista peu à peu à la transformation en leucémie; dans un cas de Frizzoni [3], le nombre des leucocytes passa de 26 000 à 98 000 et des myélocytes apparurent en très grand nombre dans le sang.

La distinction entre l'anémie pseudo-leucémique et l'anémie pernicieuse ou la leucémie est souvent difficile à établir; dans un des cas de Von Jaksch qui a servi à édifier le syndrome clinique, l'autopsie montra qu'il s'agissait en réalité de leucémie ; le cas de Rotch, étiqueté anémie pseudo-leucémique, est aussi en réalité un cas de leucémie lymphatique (1 311 000 hématies, 116 000 leucocytes et 80 p. 100 de lymphocytes); d'autre part, le cas de Von Jaksch où il y avait seulement 820 000 hématies et 54 600 leucocytes, se rapprocherait plutôt de l'anémie pernicieuse.

Il y a d'ailleurs tous les termes de passage entre certains cas d'anémie pseudo-leucémique, la leucémie et l'anémie pernicieuse ; c'est même là un des points les plus intéressants de l'histoire des

[1] Marcel Labbé et Armand Delille. *Soc. méd. des hôpitaux*, 6 fév. 1903.
[2] Raybaud et Vernet.. *Réunion biolog. de Marseille*, 19 mai 1903, p. 672.
[3] Frizzoni. *Lo sperimentale*, 1902, t. LVI, p. 48.

anémies pseudo-leucémiques. Nous voyons, en effet, à l'origine d'états morbides qui aboutiront à la leucémie, une période pendant laquelle le sang présente seulement les réactions banales que nous considérons comme la caractéristique des états infectieux ; la leucocytose ici n'est plus à opposer à la leucémie, elle la précède seulement, et l'on ne peut se défendre de penser que c'est la cause même qui a déterminé tout d'abord la réaction leucocytaire qui est ensuite le *primum movens* de cette hyperactivité désordonnée du système hématopoïétique qui constitue la leucémie.

§ IV. – **Anémies spléniques de l'adulte.**

Sous le nom d'anémie splénique, on a groupé des états pathologiques, dont le trait clinique dominant est l'association d'une anémie intense et d'une hypertrophie chronique de la rate (Strümpell[1], Griesinger, Muller[2], Wood[3]).

Certains de ces cas rentrent dans des types définis et ressortissent, les uns à la pseudo-leucémie lymphatique ou myélogène, les autres à la splénomégalie tuberculeuse primitive, dont nous avons déjà parlé. Il en est sans doute ainsi des cas d'*anémie splénique de Strümpell*, qui rentrent pour une bonne part dans la pseudo-leucémie lymphatique, comme le montre leur formule hémoleucocytaire, ou dans la tuberculose de la rate ou le lymphosarcome, des cas de *fièvre récurrente de Ebstein*[4], que Pel[5], Gowers[6], Murchison[7] rattachent à la pseudo-leucémie.

Il est plus difficile de classer les faits de splénomégalie avec anémie, étiquetés en Italie sous le nom de maladie de Banti, et ceux que Debove et Bruhl ont décrits sous le terme de splénomégalie primitive.

[1] Strumpell. Ein Fall v. Anœmia splenica. *Arch. f. Heilkunde*, 1876, t. XVII, p. 547.
[2] Muller. *Centralbl. f. allgem. Path.*, 1894, p. 554.
[3] Wood. *Americ. Journ. med. Sciences*, 1871, p. 373.
[4] Ebstein (*Berlin. klin. Woch.*, 1887, t. XXXI, p. 565) a décrit sous ce nom une affection caractérisée par des intermittences de pyrexie et d'apyrexie, une tuméfaction splénique ou ganglionnaire.
[5] Pel. *Berlin. klin. Woch.*, 1887, p. 644.
[6] Gowers. Alternating Pyrexia. *Reynolds System of Medicine*, vol. V, 306, 352.
[7] Murchison. *Trans. path. soc. London*, 1870, t. XXI, p. 370.

§ V. — Maladie de Banti.

Banti[1], qui avait déjà décrit des cas d'anémie splénique et de splénomégalie primitive avec anémie, qu'il considérait comme une forme splénique de la leucémie, a attaché ensuite son nom à un syndrome, caractérisé tout d'abord par l'association par de l'hypertrophie de la rate et de l'anémie, et se terminant par l'apparition de la cirrhose hépatique et de l'ascite. La maladie passe par trois phases : 1° période d'hypertrophie de la rate ; 2° période d'anémie progressive ; 3° période de cachexie.

Banti ne donne pas de caractéristique hématologique à ce syndrome et dit que les modifications observées dans la formule sont seulement celles qu'amène toute anémie secondaire. Dans les cas observés par Senator[2], il y avait une anémie moyenne, avec abaissement de la valeur globulaire, et une leucopénie, tantôt avec formule normale, tantôt avec lymphocytose.

La maladie semble distincte de la pseudo-leucémie, comme le montrent les lésions observées à l'autopsie. La rate, très volumineuse, est le siège d'une périsplénite très marquée et d'une sclérose intense de ses artères et de son tissu réticulé, avec atrophie des éléments lymphoïdes des corpuscules de Malpighi et de la pulpe. Le foie est le siège d'un certain accroissement du tissu interlobulaire, qui renferme dans ses mailles un nombre variable de cellules lymphoïdes.

Banti pense qu'il s'agit là d'une maladie primitive de la rate ; il s'appuie sur ce fait que l'hypertrophie de la rate est déjà très considérable, alors que l'anémie est encore peu marquée, et sur les bons résultats obtenus par la splénectomie. Comme le fait remarquer A. Wentworth[3], dans un article critique, les lésions décrites par Banti, pas plus que les symptômes cliniques, n'autorisent à faire de cette maladie une entité morbide. Dans certains faits étiquetés maladie de Banti pendant la vie, l'autopsie a révélé, soit de la

[1] Banti. *Lo Sperimentale*, 1894 ; et *Policlinico*, 1898.
[2] Senator. *Berlin. klin. Woch.*, 1901, n° 46.
[3] Wentworth. *The Boston medic. and surg. Journal*, t. CXLV, p. 374, 402, 435, 461, 488.

syphilis hépatique (Coopland)[1], soit de l'endocardite (Williamson)[2], soit du lymphome malin (Pel et Ebstein, etc.).

§ VI. — **Splénomégalie primitive de Debove et Bruhl.**

Sous ce terme, Debove et Bruhl ont décrit, comme une espèce à part, une variété de mégalosplénie qui diffère de la leucémie par l'absence d'augmentation du nombre des globules blancs et des tumeurs malignes de la rate par sa longue durée. Les auteurs insistent sur le début le plus souvent insidieux de la maladie, sur l'existence de crises douloureuses dans l'hypocondre gauche, tenant à la périsplénite, sur l'asthénie extrême du malade et son anémie intense, sur la présence enfin d'hémorragies, en particulier d'hémorragies gastriques. La maladie a une marche progressive et continue, parfois assez lente, durant plusieurs années, 18 mois au minimum.

La formule sanguine est caractérisée par la diminution parfois considérable du nombre des globules rouges (2 à 3 000 000, moins de 1 000 000 même dans certaines formes avancées) ; par la pauvreté en hémoglobine, qui peut tomber au 1/6 de la normale ; enfin surtout, par l'absence d'hématies nucléées. Le chiffre de globules blancs reste normal ou subit une légère et passagère augmentation (15 000 ou 20 000). L'absence de toute autopsie personnelle, comme le font remarquer Debove et Bruhl[3], ne leur permet pas de formuler une opinion motivée sur la nature de cette forme de splénomégalie, qu'ils cherchent seulement à différencier des splénomégalies secondaires aux cirrhoses, et des splénomégalies de la leucémie ou de la pseudo-leucémie.

§ VII. — **Tumeurs primitives de la rate.**

La rate peut être, quoique exceptionnellement, le siège d'une tumeur primitive. Gaucher[4], a décrit sous le nom d'épithélioma

[1] Coopland. *British med. Journ.*, 1896, II, 719-728.
[2] Williamsom. *Medical chronicle.* Manchester, 1893, XVIII, 103.
[3] Debove et Bruhl. La splénomégalie. *Soc. méd. des hôp.*, 1892, p. 596-613.
[4] Gaucher. De l'hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. *Soc. méd. des hôp.* 1882, p. 630 et Thèse Paris, 1882.

primitif de la rate, une observation de tumeur primitive de la rate, caractérisée par la transformation du parenchyme splénique en logettes à l'intérieur desquelles se trouvent de volumineuses cellules à noyau bien visible irrégulièrement sphéroïdales, Ramond et Picou [1], plus récemment enfin Bowaird [2], ont rapporté des faits analogues ; à l'occasion de la communication de Ramond et Picou, Bezançon a fait observer que ces tumeurs seraient peut-être, à plus juste titre, classées dans le groupe des endothéliomes.

La formule hémoleucocytaire, dans les cas de Bowaird, était voisine de la normale et caractérisée seulement par une légère anémie.

§ VIII. — **Néoplasies des os.**

On a décrit sous différents noms des affections diverses des os qui ont toutes pour caractères de produire de l'anémie et une modification de la formule leucocytaire.

Nous avons déjà cité le *chlorome*, lymphome périostique disséminé qui s'accompagne d'un état leucémique et qui se rattache à la lymphémie aiguë.

Il faut en rapprocher un cas d'*affection périostique* disséminée de V. Jaksch [3], où l'état du sang rappelait la leucémie myélogène.

Sous le nom de *myélomes multiples* (Kahler [4], Rustitzky [5], Wieland, Weber [6]), on décrit un état caractérisé par la production de tumeurs lymphomateuses dans la moelle de tous les os ; quelquefois il se forme, en outre, des lymphomes viscéraux.

L'affection se traduit par des douleurs ostéocopes, par une sensibilité des os à la pression, par des courbures ou fractures spontanées des os, par des troubles nerveux et des paralysies des nerfs crâniens, enfin par la présence d'albumose de Bence-Jones dans l'urine.

L'altération du sang est marquée par une anémie assez intense ;

[1] Ramond et Picou. *Arch. de méd. expériment.*, 1896.
[2] Bowaird. *American Journ. of the med. Sciences*, 1900, t. CXX, p. 377.
[3] V. Jaksch. *Prager med. Woch.*, 1901, n° 26.
[4] Kahler. Multiples Rundzellensarkom. *Wiener Med. Presse*, 1889.
[5] V. Rustitzky. *Deut. Zeit. f. Chirurgie*, 1873, t. III, p. 162.
[6] Weber. *Am. Journ. of med. Sciences*, oct. 1903.

mais il n'y a ni hyperleucocytose ni lymphocytose. En somme, à part l'anémie, il n'y a pas de modification appréciable du sang.

Les rapports de cet état anatomique et clinique avec la pseudo-leucémie et la leucémie sont encore absolument inconnus.

Très voisins des myélomes, sont les cas d'*ostéosclérose* généralisée de Nothnagel[1], Hammer[2] et Baumgarten[3], le cas d'*ostéomalacie* généralisée, observé par Marchand[4].

Pepper, Runeberg[5] ont décrit une transformation lymphoïde de la moelle des os, évoluant avec anémie sans leucémie ; Runeberg désigne ces cas sous le nom de *pseudo-leucémie médullaire.*

Sternberg[6] a rapporté un cas d'*endothéliome* multiple de la moelle des os, avec anémie grave sans leucémie.

Dominici a étudié les anémies spéciales liées à des *tumeurs métastatiques intramédullaires*, survenues au cours d'un épithéliome ou d'un sarcome, et qui sont caractérisées par une anémie avec mélange de toutes les formes de cellules rouges, depuis les normoblastes jusqu'aux cellules hémoglobinifères de taille gigantesque (protohématoblaste de Malassez) dont le nombre peut être prédominant.

Tous ces faits méritent d'être rapprochés et groupés, non qu'ils constituent une entité morbide, mais parce qu'ils représentent tous le même syndrome hématologique d'irritation et de destruction médullaire. Quelles que soient les causes et la nature de l'affection médullaire, celle-ci se traduit toujours par des troubles dans le fonctionnement hématopoïétique. La fonction érythropoïétique est toujours plus atteinte que la fonction leucopoïétique, de sorte que le syndrome hématologique est avant tout caractérisé par une anémie grave avec hématies nucléées dans le sang ; quelques-uns de ces cas rentrent même dans le cadre de l'anémie pernicieuse. Mais en même temps, il peut y avoir une irritation de la fonction leucopoïétique et un passage de myélocytes dans la circulation. C'est la localisation du processus qui fait sa singularité hématologique.

[1] Nothnagel. *Festschr. f. R. Virchow*, 1891, t. II, p. 153.
[2] Hammer. *Virchow's Archiv*, 1894, t. CXXXVII, p. 280.
[3] Baumgarten. *Virchow's Archiv*, t. LXXXVI ; et *B's Jahresber.*, 1891, p. 800.
[4] Marchand. *Berlin. klin. Woch.*, 1886, p. 486.
[5] Runeberg. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, t. XXXIII, p. 629.
[6] Sternberg. *Centr. f. allgem. Path.*, 1901, n° 15.

§ IX. — Purpura

Dans le groupe des états pseudo-leucémiques, on peut aussi faire rentrer les purpuras qui, dans leur *forme hémorragique* tout au moins, se traduisent par une formule sanguine ayant des traits communs avec celle des pseudo-leucémies et surtout de l'anémie pseudo-leucémique infantile : anémie intense, apparition d'hématies nucléées et de myélocytes.

Werlhoff avait déjà classé à part dans le groupe des purpuras, sous le nom de « morbus maculosus », une variété survenant dans l'enfance, apyrétique, généralement bénigne, procédant par poussées successives, et caractérisée par l'apparition d'hémorragies multiples et abondantes de la peau (larges ecchymoses asymétriques), des muqueuses et des viscères.

Lenoble[1], se basant sur la formule hémoleucocytaire, rapproche de la maladie de Werlhoff certains cas de purpura hémorragique aigus, curables ou mortels, et groupe tous ces faits sous le nom de *purpura myéloïde ;* la formule de cette affection lui a paru suffisamment caractéristique pour qu'il ait cru pouvoir en faire une véritable entité morbide, nettement distincte des purpuras secondaires.

Voici les caractères fondamentaux de cette formule ; certains ont déjà été mentionnés au chapitre de la coagulation du sang ;

1° *Le caillot est irrétractile* (Hayem[2], Bensaude[3]). La rétraction se produirait, par contre, si l'on met le sang purpurique en présence du chlorure de calcium (Sicard), ou de l'extrait de foie (Gilbert et Weil). Lenoble dit n'avoir jamais obtenu, dans ces mêmes conditions, qu'une rétraction incomplète ;

2° *Les hématoblastes sont profondément modifiés* : ils sont diminués de nombre, augmentés de volume et profondément altérés dans leur structure intime (perte plus ou moins absolue de leur altérabilité spontanée spécifique et de leur tendance à se grouper en amas).

[1] Lenoble. La conception des purpuras, d'après leur formule anatomo-sanguine. *Arch. de méd. expér.*, 1903, n[os] 2 et 3.

[2] Hayem. *Leçons sur les maladies du sang*, 1900.

[3] Bensaude. *Soc. méd. des hôpitaux*, 15 janv. 1897.

3° *La réaction myéloïde est constante, parfois intense.* Cette réaction est caractérisée par l'apparition dans le sang de globules rouges à noyau (normoblastes) et de myélocytes. La réaction normoblastique, très intense dans la forme aiguë (Lenoble signale 13,5 hématies nucléées pour 100 leucocytes dans une de ses observations), peut être très atténuée dans les formes chroniques, en dehors des poussées, au moment desquelles elle est toujours notable.

Le nombre des myélocytes n'est jamais considérable (0,25 à 1 p. 100 dans l'intervalle des crises ; 3 à 7 p. 100 au moment des crises, sans que jamais ce chiffre soit dépassé). Ces myélocytes sont, en général, des myélocytes à granulations neutrophiles, quelquefois éosinophiles.

Ces caractères, d'après Lenoble, sont constants et de plus persistants dans les formes chroniques, toujours plus ou moins durables dans les formes aiguës ou subaiguës; certains d'entre eux peuvent se retrouver encore longtemps après la guérison apparente.

On peut observer encore une leucocytose légère de 10 à 25 000 éléments, avec accroissement du nombre des éosinophiles ordinaires de 3 à 10 p. 100, et surtout augmentation des lymphocytes ; la proportion de ceux-ci est constamment accrue, et il existe, dit Lenoble, une réaction lymphoïde au moins aussi importante que la réaction myéloïde. L'augmentation des éosinophiles, sur laquelle Leredde avait déjà beaucoup insisté, et celle des lymphocytes, qui est souvent considérable, ne seraient pas spéciales à cette variété de purpura, mais se rencontreraient dans toutes les éruptions purpuriques.

4° L'*anémie* est en général très intense ; la valeur globulaire est très diminuée, sans que le nombre des globules soit extrêmement abaissé. Dans les formes aiguës, l'anémie peut atteindre un degré très élevé et l'on voit apparaître dans le sang des pseudo-parasites d'Hayem.

En dehors du purpura myéloïde, il n'y a place, d'après Lenoble, que pour des *éruptions purpuriques banales*, survenant à titre de complication au cours d'une affection générale, cachectisante ou toxique, et dans lesquelles la formule sanguine n'a rien de spécial.

Du purpura myéloïde, Lenoble rapproche certains exanthèmes purpuriques qui ont pour formule sanguine une *réaction myélo-*

cytaire atténuée, sans anémie notable. Ce sont, suivant lui, de faux purpuras hémorragiques, dans lesquels il y a plutôt tendance aux hémorragies qu'hémorragie profuse. Cependant si la coagulation du sang est le plus souvent normale, si les hématoblastes sont nombreux et les hématies nucléées absentes, il y a en général légère leucocytose (13 000), éosinophilie, lymphocytose, et enfin réaction myélocytaire traduite par l'apparition d'une variété spéciale d'éléments figurés formant un terme de passage entre les myélocytes à noyau arrondi et les polynucléaires du sang normal.

La classification des purpuras, d'après la formule sanguine, est intéressante ; tous les auteurs s'entendent en effet pour admettre que dans la maladie de Werloff chronique et dans les purpuras infectieux très graves (purpura fulminans, typhus angéiohématique, etc.), il y a de profondes modifications du sang, tandis qu'au contraire, dans les purpuras infectieux ou toxiques atténués et dans les purpuras dits myélopathiques, vasculaires, etc., les altérations sanguines font presque complètement défaut.

Mais la réaction myéloïde indiquée par Lenoble ne nous semble pas suffisante pour caractériser une entité morbide, car on la rencontre au cours de certains purpuras infectieux. Si dans les cas de purpura infectieux bénins, on ne constate qu'une anémie légère, dans les cas graves, et surtout quand les hémorragies sont abondantes et répétées, les modifications du sang sont beaucoup plus profondes, l'anémie est intense, il y a des microcytes, des hématies nucléées, une hyperleucocytose considérable [56 000 leucocytes (Ewing), 85 000 (Barjon et Cade), 126 000 (Carrière et Gilbert)], une polynucléose qui peut monter de 90 ou 94 p. 100 (Barjon et Cade, Carrière et Gilbert [1]), et parfois même une éosinophilie (5,8 p. 100 dans un cas de Carrière et Gilbert).

Une réaction sanguine, voisine de celle du purpura myéloïde, s'observe d'ailleurs aussi dans les formes hémorragiques de la variole (E. Weil) et de la fièvre typhoïde (Achard et Loeper).

Les limites du purpura myéloïde sont d'autre part loin d'être nettement déterminées ; Hayem a établi un véritable lien de parenté

[1] Carrière et Gilbert. *Soc. de biol.*, 1897, p. 328.

entre le purpura et l'anémie pernicieuse progressive, affections caractérisées toutes les deux par l'irrétractilité du caillot et la diminution du nombre des hématoblastes. Ehrlich, Engel ont rapporté plusieurs cas d'anémie progressive avec des hémorragies graves et répétées, comme dans le purpura, qui ne différaient de l'anémie pernicieuse progressive que par l'absence de mégalocytose et de réaction mégaloblastique. Ewing, Billings ont observé des cas de purpura hémorragique où l'anémie était si considérable (456 000 et 483 000 hématies) qu'elle rappelait les chiffres de l'anémie pernicieuse progressive.

D'autre part, nous avons déjà insisté sur la ressemblance singulière qui existe entre le purpura hémorragique et certains cas de leucémie aiguë hémorragique, comme ceux qui ont été rapportés par Hayem et Bensaude, Millard et Girode, Barié et Salomon, etc.

La réaction myéloïde, qui s'observe dans les différents états que nous venons de citer, est toujours en rapport avec la production d'hémorragies abondantes et répétées ; elle représente un haut degré de réaction des organes hématopoïétiques, analogue à celui qui se voit après les saignées. Elle ne caractérise donc pas la cause qui a produit le purpura, mais la forme hémorragique du purpura ; d'une façon plus générale elle peut être considérée comme la traduction d'un *état hémorragipare*.

Le purpura, pas plus que l'anémie pernicieuse ou que l'anémie pseudo-leucémique infantile, ne saurait être considéré comme une entité morbide. Il n'est qu'un syndrome hémato-clinique à degrés multiples ; l'intensité de la réaction hémorragique tenant autant à la prédisposition du terrain qu'à la nature du virus ou de l'agent toxique.

CHAPITRE IV

VALEUR DIAGNOSTIQUE DES LEUCOCYTOSES

L'étude des formules hémoleucocytaires des diverses maladies montre que chaque maladie ne possède pas une formule qui lui soit propre et que, par conséquent, on ne peut, comme on l'avait cru au début des recherches hématologiques, arriver d'emblée, par la simple étude de la formule leucocytaire, au diagnostic de la maladie[1].

On ne saurait même, d'après la formule hémoleucocytaire, ranger la maladie dans une catégorie nettement définie, puisque l'on voit l'hyperleucocytose polynucléaire être l'apanage d'états morbides aussi différents les uns des autres que le sont, d'une part, les suppurations, l'érysipèle ou la pneumonie, et d'autre part la scarlatine ; puisque l'on voit la mononucléose aussi bien dans la coqueluche que dans la malaria, la syphilis ou la fièvre typhoïde.

Comme les caractères de la fièvre, comme l'état du pouls, la formule leucocytaire n'a, en effet, que la valeur d'un symptôme ; mais ce symptôme a une importance primordiale, plus grande même dans certains cas que celle de la température et du pouls. Son étude présente un intérêt diagnostique considérable, dans certaines conditions déterminées qu'il importe de bien préciser.

§ Ier. — Leucocytoses physiologiques.

Avant de discuter la valeur pratique de la leucocytose pour le diagnostic des maladies, il est nécessaire d'établir jusqu'à quel point la constatation d'une leucocytose est l'indice d'un état pathologique. Il faut, en effet, pour apprécier rigoureusement les données fournies par l'examen du sang, tenir compte de l'existence des leucocytoses physiologiques.

[1] F. Bezançon et M. Labbé. Valeur diagnostique des leucocytoses. *Gazette des hôpitaux*, 16 juin 1903.

La leucocytose n'est pas nécessairement une réaction d'infection ; l'augmentation du nombre des leucocytes, en particulier du nombre des leucocytes polynucléaires dans le sang, apparaît dans des circonstances très diverses. La *digestion* provoque, pendant les quelques heures qui suivent le repas, une hyperleucocytose polynucléaire qui peut atteindre le chiffre de 15 000 leucocytes par millim. cube, d'où découle cette règle absolue qu'il faut examiner le sang à jeun et jamais pendant la période digestive.

D'autre part, toute *excitation aseptique* portant sur la peau, sur les muqueuses, sur les nerfs, est susceptible d'amener une leucocytose polynucléaire ; l'application d'un vésicatoire, le massage, les exercices violents, la faradisation d'un nerf, une brûlure (Lépine), l'injection d'une substance irritante quelconque, l'injection de certains médicaments sous la peau, peuvent produire une hyperleucocytose polynucléaire légère, d'où la nécessité de s'informer toujours si le sujet n'a pas été soumis à l'une de ces causes de leucocytose.

Le caractère transitoire, le faible degré de la plupart de ces leucocytoses physiologiques permettront le plus souvent de les distinguer des leucocytoses pathologiques ; si l'on tient compte des très nombreuses causes physiologiques qui peuvent intervenir pour modifier la formule leucocytaire normale, on n'attachera de valeur qu'aux variations assez importantes, observées dans des conditions spéciales, en se mettant autant que possible à l'abri des causes qui peuvent amener une perturbation dans la formule hémoleucocytaire normale.

La *menstruation* s'accompagne d'une très légère hyperleucocytose. La *grossesse* régulière produit une hyperleucocytose avec polynucléose qui va en augmentant jusqu'à l'accouchement et qui atteint en moyenne le chiffre de 13 000 leucocytes. Cette leucocytose s'exagère au moment du travail et peut atteindre des chiffres de 26 000 à 29 000, pour diminuer progressivement lorsque les suites de couches sont normales.

Une telle leucocytose, qui dépasse de beaucoup le faible degré des leucocytoses physiologiques ordinaires, mérite d'être bien connue des accoucheurs : ils devront en tenir compte pour l'appréciation de l'état général après l'accouchement ; elle les oblige, pour dépister l'infection, à ne pas tenir compte d'un examen unique de sang, qui

révélerait toujours une hyperleucocytose, mais plutôt de l'évolution de la leucocytose, progressivement décroissante dans les suites de couches normales, stationnaire ou ascendante s'il y a infection.

Dans certaines conditions qui intéressent particulièrement le chirurgien, on peut observer des leucocytoses qui n'ont rien à voir avec l'infection; ainsi, la *narcose* par l'éther ou par le chloroforme peut laisser après elle un certain degré d'hyperleucocytose et modifier pendant un ou deux jours l'appréciation des résultats de l'examen du sang.

Une simple *opération aseptique* est suivie d'hyperleucocytose. Le fait a été constaté par White [1] après la laparotomie. Maxon King a étudié la formule leucocytaire chez un grand nombre de sujets ayant subi des opérations aseptiques, sans complications infectieuses, sans drainage, guérissant rapidement par première intention (ablation d'un kyste de l'ovaire, hystéropexie, ovariotomie, hernie, laparotomie pour tuberculose péritonéale, etc.), et a vu que toute intervention était suivie d'une hyperleucocytose polynucléaire, débutant aussitôt après l'opération, atteignant son maximum en général six heures, quelquefois seulement vingt-quatre heures après, et disparaissant en l'espace de trois jours. Le chiffre global des leucocytes atteint en moyenne 16 000; la proportion des polynucléaires est de 78 à 85 p. 100. Wassermann [3] a vu que la résection de l'appendice à froid est toujours suivie d'une augmentation du nombre des leucocytes, qui s'élève à 14 000 — 20 000, sans qu'il y ait le plus léger indice d'infection.

Expérimentalement, Schultze [4] avait déjà vu que l'incision du péritoine avec asepsie absolue chez un chien, pouvait déterminer une augmentation considérable dans le nombre des leucocytes, qui atteint 54 000.

Une hyperleucocytose, survenant aussitôt après l'opération, ne dépassant pas 15 000 à 20 000 et surtout n'ayant qu'une existence transitoire, n'indique donc pas une infection post-opératoire; par

[1] White. *University med. Magazine*, juin 1900.

[2] Maxon King. Leucocytose post-opératoire aseptique. *Am. Journ. of the med. sciences*, 1902, t. CXXIV, p. 450.

[3] Wasserman. *Münch. med. Wochenschrift*, 29 avr. et 6 mai 1902.

[4] Schultze. *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1893, Bd. LI. H. 2 et 3.

contre, celle-ci devra être redoutée quand l'examen répété du sang décèlera une hyperleucocytose, commençant quelque temps après l'opération, ayant une durée persistante et une évolution progressive.

La marche de la leucocytose, après une opération, a plus de valeur que la courbe de température pour apprécier les résultats opératoires. Suivant Küttner, si après une opération la leucocytose baisse malgré que la fièvre continue, il n'y a pas à craindre l'infection; si la leucocytose persiste, on doit soupçonner une complication infectieuse. Bloodgood a montré qu'en discutant la formule hémoleucocytaire on pouvait, après une opération, reconnaître l'infection, l'hémorragie, l'occlusion intestinale ou la péritonite.

Il ne faut pas croire cependant que la constatation d'une hyperleucocytose, même très intense, après une opération, soit d'un pronostic absolument fatal. On voit, en effet, dans un cas rapporté par Silhol, après une hystérectomie pour salpingite double suppurée, le nombre des leucocytes atteindre un taux extrême, ce qui n'empêcha point la guérison de se faire ; avant l'opération, la leucocytose était de 40 000 ; après l'opération, elle atteignait successivement les chiffres de 14 000, 91 000, 56 000, et 104 000 avec 96 p. 100 de polynucléaires au bout de 24 heures; puis elle descendit à 23 000 au 3e jour, et revint ensuite à la normale.

§ II. — Leucocytoses pathologiques.

Suppurations. — L'hyperleucocytose polynucléaire est la règle dans les suppurations chaudes, que celles-ci siègent dans le tissu cellulaire, les parenchymes ou les séreuses. C'est là une notion primordiale bien établie, grâce aux travaux de Hayem et de Malassez.

Si l'examen du sang est rarement nécessaire pour le diagnostic des suppurations superficielles, phlegmon sous-cutané, panaris, furoncle, anthrax, abcès amygdalien, etc., il est cependant des cas où la recherche de la formule leucocytaire peut rendre des services au clinicien. Ainsi, l'hémodiagnostic a permis à Wezel[1], en présence

[1] WEZEL. *Fortsch. d. Medicin*, 1er mars 1903, p. 216.

d'une tuméfaction de l'amygdale, de repousser le diagnostic de sarcome pour admettre celui d'abcès, que l'opération confirma. L'hyperleucocytose pourrait aussi servir à distinguer les suppurations amygdaliennes des chancres de l'amygdale.

C'est surtout dans les cas de *suppurations cachées* portant sur les viscères ou les séreuses que l'étude de la leucocytose peut être utile. Ainsi chez des sujets atteints d'une affection hépatique de nature difficile à reconnaître, la découverte d'une leucocytose abondante avec polynucléose indiquera la présence d'un abcès et pourra servir à distinguer l'*abcès hépatique* post-dysentérique du cancer du foie ou d'une hépatite non suppurée. Maurel a le premier fait ressortir que quand le nombre des leucocytes augmente et que celui des hématies diminue au cours d'une dysenterie, il y a lieu de craindre une complication hépatique. Boinet et Maurel rapportent des cas de leucocytose considérable (30 000 à 50 000) dans des abcès du foie ; mais Rispal, Mossé et Sardat ont vu que la leucocytose est loin d'être toujours aussi considérable et peut même manquer.

Vaquez et Laubry font remarquer à ce sujet que les suppurations viscérales s'accompagnent en général d'une leucocytose modérée, et qu'une très forte leucocytose doit plutôt faire songer à la suppuration d'une séreuse.

Head a montré l'utilité de la formule hémoleucocytaire pour le diagnostic des *abcès du cerveau* chez les enfants ; dans un cas, une hyperleucocytose avec polynucléose fit reconnaître un abcès du cerveau et justifia une trépanation. Dans un autre, au contraire, l'absence de leucocytose intense (13 000 chez un enfant de treize ans) a fait rejeter le diagnostic d'abcès pour admettre celui de tumeur cérébrale ; deux mois plus tard l'enfant mourait et on trouvait un sarcome de la couche optique droite.

La recherche de la leucocytose pourrait encore être appliquée avec fruit au diagnostic de certaines *suppurations pleurales* que leur siège rend difficiles à dépister (pleurésie interlobaire, médiastine), à celui des *abcès périnéphrétiques* (Tuffier).

Les résultats les plus intéressants ont été obtenus dans le diagnostic des affections péritonéales et en particulier de l'appendicite et des suppurations pelviennes.

Appendicite. — La formule hémoleucocytaire de l'appendicite, variable comme nous le verrons dans la suite avec la forme de la maladie, est cependant en général caractérisée par une hyperleucocytose polynucléaire. Transitoire et légère dans les crises d'appendicite bénigne non suivie de suppuration, la leucocytose est intense, permanente ou même progressive dans les appendicites suppurées ; elle ne fait défaut qu'exceptionnellement dans certains cas très bénins, ou au contraire dans des cas d'une gravité excessive où la toxémie l'emporte sur la réaction inflammatoire.

Cette formule peut servir au *diagnostic différentiel* de l'appendicite. Elle permet d'écarter les affections douloureuses non accompagnées de suppuration, comme le kyste de l'ovaire, le rein mobile, la névralgie ovarienne, l'entéralgie simple, l'obstruction intestinale, pourvu du moins que cette dernière ne survienne pas au cours d'un cancer ou d'une péritonite.

Elle pourra être utilisée pour le diagnostic de l'appendicite et de la péritonite tuberculeuse. Silhol[1] rapporte le cas d'une malade qui avait présenté brusquement des signes d'appendicite et chez laquelle on croyait sentir un gros abcès dans la fosse iliaque. Cependant l'examen du sang qui montra seulement 11 200 leucocytes n'était pas favorable à ce diagnostic. Quelque temps après, la malade était opérée et on trouvait une péritonite tuberculeuse sans appendicite.

La formule pourra servir au diagnostic de l'appendicite avec la colique hépatique, la colique néphrétique, la colique saturnine, bien que dans un certain nombre de cas ces affections s'accompagnent d'une hyperleucocytose polynucléaire transitoire.

Elle sera enfin sans utilité pour le diagnostic différentiel des affections abdominales suppurées (abcès de l'ovaire, salpingite, cholécystite, abcès périnéphrétiques, etc.), au cours desquelles le sang présente les mêmes réactions leucocytaires.

Quelqu'intéressante que soit l'étude de la formule hémoleucocytaire pour faire le diagnostic différentiel de l'appendicite, elle l'est encore plus pour apprécier la *forme* et l'*évolution* de la maladie et, par suite, pour dicter la conduite du chirurgien. Nous avons montré que les appendicites aiguës non suppurées ne s'accompagnent que

[1] Silhol. *L'examen du sang en chirurgie.* Thèse Paris, 1903. G. Steinheil, éd.

d'une hyperleucocytose légère et transitoire ; l'apparition d'une hyperleucocytose polynucléaire permanente et progressive fait redouter la présence du pus ; après une intervention opératoire, la disparition de l'hyperleucocytose indique une bonne évacuation du foyer purulent; sa persistance, au contraire, fait craindre une rétention du pus.

La réapparition dans le sang des leucocytes éosinophiles, et surtout l'augmentation de leur nombre, ont aussi une valeur pronostique : elles indiquent la terminaison de la crise d'appendicite, car elles ont, dans l'appendicite comme dans les autres maladies infectieuses, la valeur d'un stigmate de convalescence.

Les chirurgiens ont rapporté un grand nombre de cas qui montrent le très grand parti que l'on peut tirer de l'examen du sang pour le diagnostic de l'appendicite et la conduite à tenir dans cette affection.

Dans un cas de Brown on hésitait à opérer à cause du mauvais état du malade; la leucocytose variait entre 15 000 et 25 000. Brusquement la leucocytose s'éleva à 30 000. Devant cette augmentation soudaine on craignit une complication ; l'opération fut pratiquée aussitôt, et montra en effet une perforation commençante. Le malade guérit.

Un deuxième cas de Brown a trait à un enfant qui, à la suite d'un écart de régime, fut pris de symptômes d'indigestion avec douleur dans l'abdomen, sans fièvre, ni accélération du pouls ; les vomissements cessèrent bientôt, le pouls s'accéléra un peu ; la leucocytose atteignit 16 000 ; malgré l'absence de fièvre, il était donc probable qu'il y avait appendicite. Le lendemain, en effet, la température s'éleva un peu, le nombre des leucocytes atteignit 34 000, et une intervention fut décidée aussitôt au cours de laquelle on trouva un appendicite gangrené.

Cazin en rapporte aussi des exemples démonstratifs : Un enfant de quinze ans présente, au troisième jour d'une crise appendiculaire, une température de 40 degrés, un pouls à 80, une leucocytose de 8 500 ; au cinquième jour, la fièvre est tombée, l'état général est excellent ; au septième jour, l'examen du sang, qui n'avait pas été fait depuis deux jours, indique 31 000 leucocytes,

bien que la température rectale ne dépasse pas 37°6 et le pouls 80 ; localement, il n'y avait qu'une défense musculaire très modérée et un peu d'empâtement dans la fosse iliaque droite. Cazin opère immédiatement l'enfant et trouve un abcès retrocœcal du volume d'un œuf de poule.

Dans un autre cas, Cazin est appelé auprès d'un enfant de treize ans, qu'on vient de ramener de la campagne, au cinquième jour d'une crise d'appendicite : l'état général est excellent, la température est de 37° 8, le pouls à 90. L'examen du sang montre 23 000 leucocytes. Cazin affirme l'existence d'un abcès et déclare l'intervention urgente. Les parents hésitent, et le lendemain seulement rappellent le chirurgien ; l'enfant avait senti, quelques heures auparavant, une violente douleur dans le flanc droit, et il présentait déjà tous les signes d'une péritonite généralisée : malgré la gravité de son état, Cazin l'opère et trouve un abcès ouvert dans le péritoine. L'enfant mourut dans la nuit ; s'il avait été opéré la veille, après la constatation de l'hyperleucocytose, il aurait pu guérir.

Pour que la recherche de la formule hémoleucocytaire ait une réelle valeur diagnostique, il ne faut pas se contenter d'un seul examen de sang, mais pratiquer des examens répétés, même bi-quotidiens, qui permettent d'apprécier non seulement le degré, mais encore l'évolution de la leucocytose.

Une appendicite à évolution bénigne peut en effet s'accompagner à son début d'une hyperleucocytose intense ; il en était ainsi dans un cas de Barth[1] où le nombre des leucocytes, qui atteignait 60 000 à un premier examen, descendit ensuite à 39 000, 35 000, 13 500, 7 500 et enfin 5 000 huit jours après le début des accidents.

Joy et Wright[2] se sont surtout efforcés de tirer de l'étude de la courbe leucocytaire dans l'appendicite des indications pronostiques et opératoires. Ils y ont cherché un moyen, non pas tant de reconnaître l'existence du pus que de suivre l'évolution du processus inflammatoire, son extension étant en rapport avec une augmentation de la leucocytose, sa régression avec un abaissement du nombre des leucocytes. Ils concluent de la manière suivante :

[1] Barth. *Soc. méd. des hôpitaux*, 23 oct. 1903.

[2] Joy et Wright. Leucocytosis as a point of prognosis in appendicitis. *Med. News*, 5 avril 1902, p. 628.

Une hyperleucocytose abondante, stationnaire ou progressive, indique une extension progressive du processus morbide et commande l'intervention chirurgicale, quel que soit l'état du pouls et de la température.

Une hyperleucocytose faible, stationnaire ou décroissante, indique une régression du processus et permet de différer l'opération ; exception faite pour les cas où l'absence de leucocytose s'accompagne d'un état général mauvais [1].

Ces conclusions sont appuyées sur l'étude de 124 cas, dont 110 ont été opérés. Plusieurs fois la leucocytose a fourni la seule indication opératoire urgente et a permis de sauver l'existence du malade. Au contraire, dans tous les cas ou l'on s'est appuyé sur l'étude leucocytaire pour différer l'opération, les événements ont justifié la conduite du chirurgien.

Pour les chirurgiens qui, systématiquement, préfèrent n'opérer l'appendicite que lorsque les phénomènes inflammatoires aigus sont éteints, il y a grand intérêt à savoir quand l'appendicite est refroidie ; la formule sanguine pourrait, d'après Silhol, fournir cette indication. On peut, en effet, estimer opérer à froid : quand le chiffre des leucocytes est au-dessous de 10 000, c'est-à-dire est voisin de la normale ; quand l'équilibre leucocytaire est revenu à la normale ; quand les éosinophiles ont reparu ; quand enfin l'anémie de la période aiguë est en voie de réparation.

Les observations de Curschmann, de Cazin, montrent de même que la courbe leucocytaire a une valeur plus grande que la courbe thermique pour apprécier la suppuration, l'hyperleucocytose persistante constituant un signe presque constant de la suppuration, alors que la fièvre est souvent peu élevée et parfois même nulle, malgré une suppuration très étendue.

Dans une observation de Curschmann qui se rapporte à une appendicite avec abcès volumineux, suivie depuis le troisième jour et opérée seulement au huitième, l'élévation progressive du taux leucocytaire parle d'une façon beaucoup plus nette en faveur de la suppuration que ne le fait la température.

[1] Silhol ajoute une caractéristique de plus à ces formes toxiques, d'une gravité extrême c'est l'abaissement très marqué du taux de l'hémoglobine coïncidant avec l'hypoleucocytose.

3e jour,	8 350 leucocytes	....	T. : 39°4
4e —	10 200 —	....	39°
5e —	26 250 —	....	38°3
6e —	29 000 —	....	38°
7e —	34 000 —	....	38°2
8e —	39 000 —	....	38°3
(Opération).			

L'observation des faits prouve que c'est à la leucocytose et non pas à la température qu'il faut, en cas de discordance, attacher la plus grande importance au point de vue du diagnostic de l'intervention opératoire (Cazin).

La leucocytose aurait encore sur la température un autre avantage : elle se manifesterait d'une façon plus précoce, et constituerait un « signal d'alarme ». Telle est l'opinion de Sauerbrück, qui a particulièrement insisté sur ce que l'hyperleucocytose démontre souvent l'existence d'un abcès bien avant l'élévation thermique.

Ainsi la formule hémoleucocytaire, précisément établie et sagement interprétée, peut aider le chirurgien dans la décision à prendre en face d'une appendicite. La courbe de la leucocytose, déterminée par des numérations bi-quotidiennes, constitue un symptôme de premier ordre qui a une valeur aussi grande et même peut-être supérieure à la courbe de la température ou du pouls.

Vaquez et Laubry résument de la manière suivante les indications tirées de l'étude répétée de la leucocytose dans un cas d'appendicite : abstention possible et fréquente lorsque la leucocytose n'existe pas ou reste dans les limites moyennes, intervention constante dans les formes ayant, à un moment quelconque, présenté une leucocytose active, intervention qui sera tantôt immédiate, tantôt retardée ; indications précieuses sur les résultats opératoires.

Suppurations pelviennes. — L'étude de la leucocytose peut être encore utilisée pour le diagnostic des affections du petit bassin, pour reconnaître s'il y a ou non suppuration et régler la conduite du chirurgien.

La leucocytose suit, dans ces affections, une courbe tout à fait analogue à celle que nous avons vue dans l'appendicite, et les mêmes lois sont applicables à ces deux catégories d'affections : l'évolution de la formule leucocytaire permet d'apprécier l'évolution de la

maladie ; une leucocytose permanente ou progressive indique la formation d'un foyer purulent ; une leucocytose qui diminue ou disparaît indique que l'affection se termine par résolution, par enkystement ou par évacuation.

Ainsi dans un cas de salpingite terminée par fistule rectale, Vaquez et Laubry ont trouvé 24 000 globules blancs, la veille de la rupture de la poche ; 12 000 le lendemain ; 10 000 et 8 000 les jours suivants.

La persistance d'un nombre normal de leucocytes indique que la fistule suffit à l'évacuation, qu'il n'y a pas de rétention de pus et, par suite, qu'il n'y a pas lieu à une intervention opératoire.

Après une opération, le chiffre des leucocytes se comporte comme dans l'appendicite et permet d'apprécier les résultats de l'intervention.

Dans un cas de salpingite suppurée enkystée remontant jusqu'à l'ombilic et développée depuis plusieurs mois, les mêmes auteurs n'ont trouvé qu'un chiffre de leucocytes sensiblement normal (8 000).

Dans les affections de la sphère génitale de la femme, comme dans l'appendicite, on peut, d'après Bérard et Descos, baser les indications opératoires avec plus de sûreté sur l'étude de la leucocytose que sur celle du pouls et de la température. Voici d'ailleurs la conclusion de ces deux auteurs :

Lorsque la numération des leucocytes donne un chiffre égal ou supérieur à 12 ou 13 000, avec augmentation nette des polynucléaires à 80 ou 85 p. 100, il s'agit d'une lésion suppurée ou en voie de suppuration (ex : hématocèle infectée), renfermant du pus virulent. On doit alors, si on le peut, remettre l'intervention ; si l'on opère, on choisira de préférence la voie vaginale, et en tous cas, on prendra les plus grandes précautions pour éviter l'ensemencement du grand péritoine.

Au-dessous de 10 000 à 11 000 leucocytes, ou bien il n'y a plus de pus, ou bien le pus est peu virulent. Avec une bonne protection du grand péritoine au cours de l'opération, ces cas peuvent être traités sans retard par la laparotomie, sans que l'on coure, de ce fait, de trop grands risques de septicémie péritonéale.

Maladies infectieuses médicales. — Dans les maladies infectieuses à évolution classique, la formule hémoleucocytaire n'est pas nécessaire au diagnostic ; la clinique suffit, en général, à faire reconnaître une pneumonie, un érysipèle, un rhumatisme articulaire aigu, une fièvre typhoïde, etc.

Mais dans les formes anormales de ces maladies, l'étude de la formule leucocytaire reprend son intérêt. Elle pourra servir, par exemple, à diagnostiquer une pneumonie centrale chez un enfant, une pneumonie massive, etc.

De même la formule permettra de distinguer la méningite cérébro-spinale épidémique qui s'accompagne d'hyperleucocytose avec polynucléose, d'avec la méningite tuberculeuse et le tétanos, maladies où la réaction leucocytaire est faible ou nulle.

Elle servira surtout au diagnostic souvent si difficile de la fièvre typhoïde.

Fièvre typhoide. — Chez un fébricitant avec état typhoïde, la constatation d'une leucocytose avec polynucléose sera en faveur d'une affection phlegmasique de nature franchement inflammatoire, telle que la pneumonie, l'érysipèle, le rhumatisme articulaire aigu, une suppuration ou une septicémie streptococcique ou staphylococcique, sans qu'on puisse dire d'ailleurs qu'il s'agit d'une de ces maladies plutôt que d'une autre. Elle écartera, au contraire, l'hypothèse de fièvre typhoïde ou de granulie.

Ainsi, dans un cas de Grawitz, l'examen du sang a permis de rejeter le diagnostic clinique de fièvre typhoïde. Il s'agissait d'un malade plongé dans un état typhoïde et présentant une rate hypertrophiée ; l'examen du sang montra 30 000 leucocytes avec 80 p. 100 de polynucléaires ; cette hyperleucocytose polynucléaire mena au diagnostic de suppuration ; une ponction de la rate démontra en effet l'existence d'un gros abcès de cet organe.

Inversement, la constatation d'une leucopénie (en particulier lorsque la diminution du nombre des globules blancs porte surtout sur les polynucléaires) sera en faveur de l'existence d'une fièvre typhoïde ou d'une granulie. On conçoit que, dans certains cas particuliers de fièvre typhoïde où le sérodiagnostic n'est pas encore positif, l'étude de la formule leucocytaire puisse donner d'utiles renseignements.

On pourra l'utiliser par exemple pour distinguer de l'appendicite certaines fièvres typhoïdes à début anormal. Dans un cas de ce genre observé par Douglas Head, on n'a pas tenu malheureusement un assez grand compte de l'examen du sang qui eût permis d'éviter une opération inutile. Il s'agissait d'un enfant de quatorze ans souffrant dans la fosse iliaque droite, ayant des vomissements, de la constipation, du météorisme et de la fièvre. L'examen clinique fit porter le diagnostic d'appendicite et une intervention fut décidée. L'examen du sang montra 3 300 leucocytes, ce qui faisait penser au contraire à la fièvre typhoïde. Malgré cela, l'opération fut faite : on ne trouva pas de pus, et on réséqua un appendice sain. Dans la suite, la maladie évolua comme une fièvre typhoïde typique, avec réaction agglutinante et guérison[1].

Dans un autre cas, la leucopénie fit exclure le diagnostic de méningite et reconnaître une fièvre typhoïde. C'était chez un enfant de douze ans qui, quelque temps après avoir fait une chute sur la tête, présentait une céphalée persistante, des vomissements, de la fièvre, sans diarrhée. Le diagnostic était hésitant entre une méningite et une fièvre typhoïde. Le chiffre des leucocytes (8 000) fit pencher pour la fièvre typhoïde, et l'évolution ultérieure donna raison à l'hématologie.

Malaria. — Dans les pays où la malaria est endémique, on sait toute la difficulté du diagnostic entre certaines formes de fièvre paludéenne continue et la fièvre typhoïde ; malgré les analogies qui existent entre les formules des deux maladies, caractérisées essentiellement par la leucopénie et la mononucléose, une analyse précise de la formule hémoleucocytaire peut cependant contribuer à établir le diagnostic. Suivant Rogers[2], l'augmentation des lymphocytes au-dessus de 40 p. 100, sans augmentation des grands leucocytes mononucléaires, plaide pour la fièvre typhoïde. Au contraire, l'augmentation des grands leucocytes mononucléaires au-dessus de 12 ou 15 p. 100, la présence de myélocytes dans la proportion de 1 à 5 p. 100, une hypoleucocytose excessive, au-dessous de 2 000 glo-

[1] Douglas Head. *Arch. of Pediatrics*, 1902.

[2] Rogers. The differenc. of the contin. a. remitt. fevers of the tropics by the blood changes. *Lancet*, 30 mai 1903, t. CLXIV, p. 1500.

bules blancs, une anémie intense (moins de 3 millions d'hématies), plaident pour la malaria.

Pœch, Delany[1] pensent aussi que la constatation de plus de 12 p. 100 de grands leucocytes mononucléaires dans le sang d'un fiévreux donne une présomption de paludisme. Pour Higley[2], le chiffre des éosinophiles est plus abaissé encore dans la malaria que dans la fièvre typhoïde.

Dans un état infectieux ou cachectique mal défini avec des accès de fièvre intermittente, on peut hésiter entre la fièvre intermittente de la malaria et la fièvre symptomatique d'une infection hépatique, rénale, bronchique, etc. La formule hémoleucocytaire tranchera la question ; une hypoleucocytose avec mononucléose sera en faveur de la malaria, une hyperleucocytose avec polynucléose fera dépister une suppuration profonde ou une infection biliaire ou urineuse.

Manifestations nerveuses des infections. — L'examen du sang peut encore servir à retrancher du cadre de l'infection certaines manifestations péritonéales, méningées, etc., qui relèvent d'un état névropathique du sujet. Tout état infectieux s'accompagnant d'une modification de la formule leucocytaire, la constatation, au cours d'examens répétés, d'une formule sanguine normale, sera en faveur de l'origine névropathique de l'accident.

Dans un cas de Laubry, l'absence de leucocytose, au cours d'examens répétés, a fait dépister l'hystérie chez une femme récemment accouchée, qui présentait des symptômes péritonéaux avec prédominance pelvienne.

Douglas Head a rapporté deux cas, l'un chez une fillette de 14 ans, l'autre chez une femme de 23 ans, où le diagnostic restant hésitant entre une méningite et des phénomènes hystériques, l'examen du sang qui montra 6 300 leucocytes dans le premier cas et 9 000 dans l'autre, fit faire le diagnostic d'hystérie, que confirma ensuite l'évolution de la maladie.

F. Widal s'est appuyé sur l'absence de modifications de la formule sanguine, en même temps que sur d'autres signes qui permet-

[1] Delany. The diagn. value of blood counts in malarial a. oth. fevers. *Brit. med. J.*, 28 mars 1903, p. 725.

[2] Higley. *Proceed. of the N. York path. Soc.*, avril 1903.

tent aussi d'apprécier la réaction générale de l'individu, pour faire le diagnostic, toujours si difficile et si discutable, de fièvre hystérique.

Fièvres éruptives. — Au début des fièvres éruptives, le diagnostic peut être fortement aidé par l'étude de la leucocytose, la rougeole, la scarlatine, la variole, la varicelle ayant leurs formules distinctes.

En présence d'une éruption scarlatiniforme, on peut hésiter, dans certains cas, entre la scarlatine et le rash scarlatiniforme de la variole : l'examen du sang montrera, dans le cas de scarlatine, une hyperleucocytose avec polynucléose intense ; dans le cas de variole, une hyperleucocytose avec mononucléose et présence de myélocytes, de plasmazellen et de cellules de Turck dans le sang. Ce sont là deux formules bien distinctes qui permettent de trancher le diagnostic.

En présence d'une éruption morbilliforme, on peut de même hésiter entre la rougeole et un rash variolique. Mais dans la rougeole l'hyperleucocytose manque ou est très légère ; la formule leucocytaire est sensiblement normale ; tandis que la variole a son hyperleucocytose avec mononucléose caractéristique. Il arrive aussi qu'on hésite entre certaines rougeoles boutonneuses intenses et une variole atténuée. L'examen du sang permettra encore, dans ce cas, d'arriver au diagnostic ; toutefois, l'interprétation des résultats sera plus délicate, car, dans les formes graves de rougeole avec réaction cutanée intense, on peut, au moment de l'éruption, voir passer quelques myélocytes dans le sang ; mais le nombre de ces cellules est toujours beaucoup moindre que dans la variole.

L'examen du sang empêchera de confondre la variole hémorragique avec les états hémorragiques et les purpuras infectieux, au cours desquels on retrouve bien quelquefois des myélocytes dans le sang, mais en général une polynucléose, et rarement une formule aussi caractéristique que la mononucléose de la variole (Roger et Veil).

L'étude de la formule sanguine sert aussi pour le diagnostic de la varioloïde et de la varicelle. Si cette dernière maladie possède une formule qui se rapproche de celle de la variole (mononucléose, myélocytes dans le sang), elle s'en distingue cependant par le degré très atténué de la réaction myéloïde et de la mononucléose, et surtout par l'hypoleucocytose ou l'absence d'hyperleucocytose.

L'apparition d'une éosinophilie, contemporaine de l'éruption et de

la chute de température, nous a permis dans un cas de distinguer la varicelle de la varioloïde. Il s'agissait d'une malade qui présentait une éruption de vésico-pustules disséminées [1]; quelques jours auparavant elle avait eu de la fièvre, de la rachialgie, un malaise assez intense; au moment de l'examen, la température était revenue à la normale : s'agissait-il d'une varioloïde avec amélioration de l'état général au moment de l'éruption, ou bien d'une varicelle qui arrivait à la période de convalescence? L'examen du sang montra un chiffre normal de leucocytes, une absence complète de myélocytes, et des éosinophiles dans la proportion de 6 p. 100; cette éosinophilie, qui n'existe jamais à la période d'état de la variole, même bénigne, marquait la convalescence, il s'agissait donc bien d'une varicelle; nous l'avons affirmé d'après l'examen du sang et l'évolution clinique l'a prouvé.

Comme la varioloïde détermine, à peu de chose près, la même formule sanguine que la variole, on pourra, par l'examen du sang, distinguer la varioloïde d'un certain nombre d'affections qui, au point de vue clinique, prêtent parfois à confusion, comme les syphilides varioliformes, l'acné varioliforme, et ces éruptions dues à une pyohémie atténuée qu'on désigne sous le nom de pustules de Colles.

Diagnostic des complications, rechutes, récidives. — Nous avons vu que chaque maladie a une formule leucocytaire habituelle et que cette formule suit une évolution régulière en rapport avec celle de la maladie. Elle est assez bien déterminée et assez fixe pour que, chaque fois que l'on constate une anomalie dans son évolution, on doive aussitôt craindre une complication.

Dans les affections à hyperleucocytose polynucléaire, comme la pneumonie, l'étude du sang ne peut révéler une complication pendant la période d'état.

Lorsque, à la période critique de la maladie, le chiffre des leucocytes, au lieu de retomber au taux physiologique, se maintient élevé, cette anomalie est l'indice soit d'une complication, soit d'une rechute de la maladie. La réaction leucocytaire est plus sensible encore que la réaction fébrile.

Ainsi, quant au moment de la défervescence d'une *pneumonie*, le

[1] Marcel Labbé. Valeur des leucocytoses pour le diagnostic et le pronostic des maladies. *Médecine moderne*, 4 janvier 1903.

chiffre des leucocytes ne revient pas à la normale et que la polynucléose ne disparaît pas, malgré la cessation complète de la fièvre, il faut prévoir soit une rechute de la pneumonie, soit l'apparition d'une complication (pleurésie, abcès, arthrite, etc.). Dans un cas de pneumonie à rechutes successives, observé par Chauffard [1], le nombre des leucocytes, au lieu de revenir à la normale pendant la période d'apyrexie, ne fit que diminuer pour remonter rapidement à un taux élevé lors de la reprise de la fièvre.

L'*érysipèle* offre des exemples analogues : l'ascension brusque de la courbe des polynucléaires trahit l'imminence d'une rechute ; dans les érysipèles à poussées successives, l'apparition d'une plaque nouvelle se traduit, avant tout phénomène clinique, par un arrêt dans la descente régulière de la courbe des polynucléaires qui se voit dans les formes régulières au moment de la convalescence, et par la réascension de cette courbe dans les heures qui précèdent ou accompagnent la reprise de l'érysipèle (Chantemesse et Rey).

Après l'ouverture spontanée ou chirurgicale d'un *phlegmon*, la persistance de la leucocytose prouve que l'évacuation du pus n'est pas complète, que le drainage de la cavité purulente est insuffisant et qu'il y a rétention de pus.

Paris et Salomon [2] ont montré qu'après une *diphtérie*, chez l'enfant, la persistance de la leucocytose est l'indice d'une complication ; tantôt elle est le résultat d'une bronchopneumonie, tantôt elle est causée par un état anémique ou la persistance d'adénopathies ; quand l'hyperleucocytose de la convalescence coïncide avec une forte mononucléose, pouvant atteindre jusqu'à 70 p. 100, il faut redouter le développement de la tuberculose.

C'est surtout dans les affections qui, comme la fièvre typhoïde et la malaria, s'accompagnent d'ordinaire de leucopénie et de mononucléose, que l'apparition d'une polynucléose prend une grande valeur diagnostique. Elle indique une complication et en général une infection secondaire.

Au cours de la *fièvre typhoïde*, l'apparition d'une hyperleucocytose polynucléaire indique une complication : suppuration, pneu-

[1] CHAUFFARD. Pneumonie franche à rechute. *Presse méd.*, 18 janvier 1899.
[2] PARIS et SALOMON. *Soc. de biol.*, 25 avril 1903.

monie, eschare, perforation intestinale, etc. Ce signe peut rendre de grands services pour le diagnostic parfois si difficile de la perforation ; il ferait en effet défaut dans les crises de collapsus cardiaque qui peuvent en imposer pour une perforation. Son apparition rapide, dès le début de la perforation, serait utile pour légitimer une intervention chirurgicale précoce, seule chance de survie du malade.

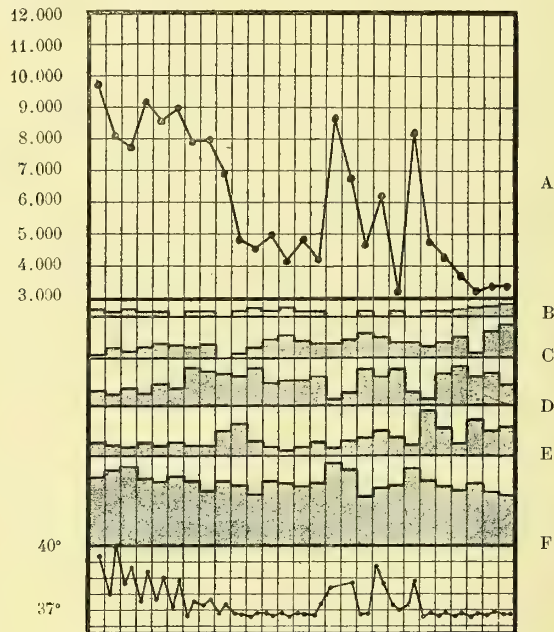


Fig. 93. — Erysipèle à rechutes (Chantemesse et Rey).
A, Leucocytose totale ; — B, Eosinophiles ; — C, Formes intermédiaires ; — D, Lymphocytes ; — E, Grands mononucléaires ; — F, Polynucléaires.

Stiénon, Loeper ont vu l'apparition d'une pneumonie, chez un typhique, déterminer une élévation du taux des polynucléaires à 78 et même 93 p. 100.

D'ailleurs il faut toujours interpréter en clinicien la formule leucocytaire. La polynucléose n'est pas exclusivement un indice d'infection secondaire. Pee et Jez ont vu le nombre des leucocytes s'élever au moment d'une hémorragie intestinale abondante sans aller cependant jusqu'à produire de l'hyperleucocytose ; il n'est pas possible de confondre cette réaction si légère avec l'hyperleucocytose polynucléaire des infections secondaires.

L'absence de modifications de la formule leucocytaire chez un

typhique ne doit pas, d'autre part, faire rejeter le diagnostic de complication que la clinique aurait fait poser; l'intoxication typhique peut être assez profonde pour que, aussi bien que la réaction fébrile, la réaction leucocytaire ne se produise pas sous l'influence d'une infection nouvelle.

Dans le *paludisme*, l'étude de la formule hémoleucocytaire fournit des renseignements très importants. Elle peut, d'après Billet, faire prévoir l'apparition prochaine d'un accès fébrile.

Si la mononucléose habituelle est remplacée par une polynucléose persistante, on peut, suivant Billet et du Bois-Saint-Séverin[1], affirmer l'existence d'une complication inflammatoire (pneumonie, pleurésie, colibacillose, etc.).

Dans la *variole*, les complications infectieuses qui surviennent à la période d'état ne modifient guère la formule que dans ses détails. Au contraire, les complications qui apparaissent dans la convalescence s'accompagnent d'une augmentation de la leucocytose préexistante et surtout d'une polynucléose.

Parasitisme. — L'éosinophilie, qui se voit chez des sujets porteurs de *kystes hydatiques*, peut servir au diagnostic de ces tumeurs. Ainsi, chez un malade atteint d'une tumeur du foie, si on hésite entre un kyste hydatique, un cancer ou un abcès, on peut recourir à l'examen du sang : constate-t-on une éosinophilie, on incline vers le kyste hydatique; une anémie avec hyperleucocytose polynucléaire fait penser au cancer; une hyperleucocytose avec polynucléose intense sans anémie, à l'abcès du foie.

Il ne faudrait pas cependant accorder à l'éosinophilie une valeur diagnostique trop considérable; c'est une formule commune à tous les parasites intestinaux, et rien n'empêche un sujet atteint de cancer ou d'une autre maladie, de posséder aussi dans l'intestin un tœnia, des oxyures ou des ascarides. L'éosinophilie peut encore être la conséquence d'une infection intercurrente guérie; que le sujet ait eu, quelques jours avant l'examen, une angine ou une affection fébrile quelconque, cela suffit pour expliquer l'éosinophilie.

[1] Du Bois-Saint-Séverin. *Arch. de méd. navale*, 1896, p. 335.

Enfin, l'éosinophilie peut aussi manquer dans les kystes hydatiques ; son absence n'a donc pas de valeur diagnostique.

L'éosinophilie, qui est un signe presque constant de la présence des vers dans l'intestin, peut servir au diagnostic de l'*helminthiase*, Nous avons pu, grâce à elle, affirmer, en l'absence de tout autre signe, l'existence de vers intestinaux chez les enfants ; le rejet des vers après l'administration d'un anthelmintique a confirmé notre diagnostic. La recherche de l'éosinophilie mérite donc d'être utilisée pour reconnaître la nature vermineuse de certaines affections des enfants, et pour distinguer les convulsions réflexes des convulsions liées à une méningite ou à la syphilis. Chez l'adulte, l'éosinophilie, en démontrant le parasitisme intestinal, pourrait servir à expliquer certains troubles digestifs, et peut-être même certaines appendicites qu'un traitement approprié ferait rapidement disparaître.

Brown propose de rechercher systématiquement l'éosinophilie dans le sang des soldats revenant des colonies pour dépister chez eux les parasites intestinaux.

C'est surtout pour reconnaître certaines affections rares et difficiles à caractériser, comme la *trichinose*, que l'examen du sang et la découverte de l'éosinophilie s'est montrée un signe précieux. Chez neuf personnes d'une même famille, atteintes de trichinose évoluant avec les apparences de la fièvre typhoïde, Blumer et Newman[1] sont arrivés au diagnostic grâce à l'éosinophilie sanguine ; l'excision de fragments de muscles contenant des trichines permit de vérifier les conclusions hématologiques. C'est aussi par l'examen du sang que Kerr[2], Gwyn[3] ont reconnu l'existence de la trichinose dans leurs cas.

Affections cutanées. — Les affections cutanées s'accompagnent ordinairement d'une augmentation du nombre des éosinophiles. L'éosinophilie est particulièrement importante dans les maladies à bulles et surtout dans la dermatose de Duhring ; mais la banalité de la réaction empêche qu'on puisse s'en servir pour le diagnostic différentiel des affections cutanées.

[1] Blumer et Newmann. *Am. Journ. of the med. sc.*, janvier 1900.
[2] Kerr. *Philad. med. Journ.*, 25 août 1900.
[3] Gwyn. *Centralbl. f. Bakt.*, 1899, p. 746.

Rappelons cependant qu'on a pu songer à l'utiliser pour le diagnostic de la lèpre avec la syringomyélie, la lèpre déterminant souvent, quoique d'une façon non constante, une éosinophilie considérable.

Cancer. — Chez les sujets cachectiques, l'examen du sang peut servir au diagnostic du cancer, non pas que le cancer ait une formule spécifique (ce qu'on trouve en effet le plus souvent chez les cancéreux, c'est une leucocytose polynucléaire banale) ; mais dans chaque cas particulier, quand on hésite entre le cancer et une autre maladie, la discussion de la formule hémoleucocytaire fournit un appoint pour le diagnostic, un symptôme nouveau qui peut trancher la question : en un mot, ce n'est pas au laboratoire que le diagnostic sera posé, mais en présence du malade, par le clinicien lui-même, la leucocytose étant interprétée comme tout signe clinique.

Prenons quelques exemples. Un malade présentait une laryngite chronique douloureuse avec gêne considérable de la déglutition, et l'on hésitait entre le diagnostic de cancer de l'œsophage propagé au larynx et celui de tuberculose laryngée : l'examen hématique montra une hyperleucocytose avec polynucléose ; on affirma le cancer, l'autopsie bientôt après nous donna raison.

Un autre malade était arrivé à la période terminale d'une affection abdominale avec ascite : s'agissait-il d'une cirrhose alcoolique ou d'un cancer du tube digestif? la clinique seule était impuissante à décider. L'examen du sang montra une hyperleucocytose avec polynucléose ; d'après ce signe, on conclut à l'existence d'un néoplasme. L'autopsie montra, quelques jours plus tard, qu'il s'agissait bien d'un cancer de l'estomac, généralisé au péritoine.

Il est des cas où le cancer de l'estomac peut être confondu avec l'urémie chronique ; les troubles digestifs, les vomissements, la pâleur, la cachexie progressive de certains angioscléreux et néphroscléreux fait croire à l'existence d'un cancer du tube digestif ; ces faux cancers de l'estomac se reconnaîtront à l'examen du sang : dans le brightisme, pas d'hyperleucocytose polynucléaire, peu ou pas d'anémie ; dans le cancer, au contraire, il y a anémie et polynucléose.

En somme, dans tous les états cachectiques, sans fièvre, la recher-

che de l'hyperleucocytose polynucléaire avec anémie peut servir au diagnostic et faire penser au cancer ; l'existence de la fièvre chez le malade enlèverait à l'examen du sang sa valeur diagnostique, car la fièvre traduirait l'existence d'une infection banale susceptible aussi de donner une leucocytose polynucléaire banale.

Si la constatation de la leucocytose a, dans certaines conditions, une valeur réelle pour le diagnostic du cancer, l'absence de leucocytose ne saurait faire rejeter ce diagnostic. Nous avons vu en effet qu'elle manque dans un bon nombre de cas ; ainsi elle faisait défaut chez un sujet atteint de cancer du foie secondaire à un cancer du pancréas, ce qui ne nous a point empêché de conclure à l'existence d'un cancer.

En présence d'un cancer déjà reconnu, l'examen du sang offre encore de l'intérêt, suivant Vaquez et Laubry, car il peut indiquer le *degré d'évolution* de la maladie et fournir des indications ou des contre-indications opératoires : un cancer qui ne s'accompagne pas d'hyperleucocytose est un cancer localisé et non ulcéré ; un cancer qui s'accompagne d'une hyperleucocytose de 12 000 à 15 000 leucocytes est un cancer ancien et a des chances d'être ulcéré ou déjà propagé à distance ; un cancer dont la leucocytose dépasse le chiffre de 20 000 est très probablement infecté ou généralisé.

L'étude de la leucocytose peut encore servir à faire prévoir la *récidive* d'une tumeur opérée ; Hayem a montré que la leucocytose, qui disparaît après l'ablation du néoplasme, reparaît progressivement quand celui-ci se reproduit.

Dans ses *formes anémiques*, le cancer peut être confondu cliniquement avec les anémies pernicieuses, comme celles qui sont produites par les parasites intestinaux ; mais celles-ci se caractérisent par un état du sang qu'on ne retrouve guère dans le cancer : outre la déglobulisation extrême, dépassant de beaucoup celle qu'on voit ordinairement chez les cancéreux, où le chiffre de 600 000 hématies, trouvé par Hanot et Gilbert dans un cas de cancer massif du foie, est tout à fait exceptionnel, on trouve, dans le sang, des globules rouges géants, de nombreux globules rouges nucléés de petit et de grand volume (normoblastes et mégaloblastes), tandis que les mégaloblastes manquent dans l'anémie cancéreuse et que les

normoblastes y sont toujours en petit nombre ; la quantité d'hémoglobine est relativement moins abaissée que le nombre des hématies, de sorte que la valeur globulaire est au-dessus de l'unité. Mouisset et Tolo [1], Benoit-Jeannin ont confirmé ce fait, mais en faisant toutefois des restrictions au sujet de sa valeur diagnostique ; les leucocytes sont en nombre généralement inférieur à la normale et les mononucléaires prédominent, ce qui contraste avec l'hyperleucocytose polynucléaire des cancéreux.

Leucémies. — Il reste une catégorie de maladies où l'examen du sang est non seulement utile mais absolument nécessaire pour le diagnostic. La simple constatation de la formule si particulière permet d'affirmer une leucémie et de distinguer la leucémie myélogène de la leucémie lymphatique.

Quand la maladie a pour principal symptôme l'*hypertrophie des ganglions lymphatiques*, la clinique seule ne permet pas de décider s'il s'agit de tuberculose ganglionnaire, de lymphosarcome, de lymphadénie simple ou de leucémie.

Tandis que, dans la tuberculose ganglionnaire et dans le lymphosarcome, la formule reste sensiblement normale, dans la lymphadénie simple (pseudo-leucémie), l'examen du sang montre que si le nombre des leucocytes est normal, la formule est modifiée et est alors caractérisée par la prédominance des mononucléaires.

Seul, cet examen du sang permet de distinguer la lymphadénie simple de la lymphadénie leucémique, tous les symptômes étant communs à ces deux affections.

Quand le symptôme clinique le plus apparent est une *splénomégalie*, c'est encore l'examen du sang qui permet de reconnaître la leucémie myélogène et de ne pas le confondre avec une splénomégalie paludéenne, tuberculeuse, syphilitique, etc., ou encore avec cette variété de splénomégalie dite primitive qu'on tend à rattacher à la lymphadénie. Assurément, l'hématoscopie ne donne pas ici de réponse dans tous les cas ; chaque splénomégalie n'a pas sa formule spéciale ; mais c'est déjà un grand avantage de pouvoir reconnaître

[1] Mouisset et Tolo, *Revue de méd.*, 1902.

la splénomégalie leucémique, qui entraîne un pronostic fatal et qui contre-indique absolument toute tentative chirurgicale.

C'est donc une règle dont un chirurgien ne devrait pas se départir qu'il ne faut jamais opérer un malade porteur de tumeurs ganglionnaires ou de splénomégalie avant d'avoir fait pratiquer l'examen complet de son sang. Pour y avoir manqué quelquefois, les chirurgiens ont vu leurs opérés mourir rapidement à la suite de l'intervention opératoire, soit par généralisation aiguë des lymphomes, soit par hémorragie profuse.

La splénomégalie qui s'observe dans l'anémie pseudo-leucémique infantile est aussi caractérisée par une formule assez spéciale : anémie, globules rouges à noyau dans le sang, hyperleucocytose et passage de myélocytes dans la circulation. Cette anémie peut se voir chez les enfants à la suite de toute infection un peu grave ; elle ne comporte nullement le pronostic fatal de la leucémie. Il y a donc grand intérêt à l'en distinguer par l'examen du sang.

CINQUIÈME PARTIE

HÉMATOBLASTES

On trouve dans le sang, outre les hématies et les leucocytes, de petits éléments entrevus par Max Schultze, par Riess, par Vulpian, par Ranvier et décrits par Hayem sous le nom d'hématoblastes, par Bizzozero [1] sous le nom de plaquettes sanguines. Les globulins de Donné et les vésicules élémentaires de Zimmermann ne doivent point, suivant Hayem, être rattachés aux hématoblastes.

Ces éléments sont dépourvus de noyau dans le sang des animaux qui ont des hématies anucléées ; ils possèdent un noyau dans le sang des animaux à hématies nucléées, comme la grenouille.

Aspect. — Sur des *préparations de sang frais*, faites suivant la technique indiquée déjà, les hématoblastes apparaissent dans les lacs plasmatiques comme de petits corps réfringents, discoïdes, arrondis et plus souvent irréguliers, isolés ou agglomérés en groupe de deux à cinq, qui occupent ordinairement les nœuds du réseau de fibrine.

Pendant que se fait la coagulation, les hématoblastes subissent une série de modifications dans le sang ; ils deviennent irréguliers, anguleux, leur partie centrale est réfringente, corpusculaire, leur partie périphérique finement granuleuse. Cet aspect tient à l'épanchement autour d'eux d'une substance visqueuse qui amène la réunion des éléments ; ceux-ci se confondent et sont englobés dans une même masse granuleuse et visqueuse, à bords indécis, d'où partent des filaments droits, fins, nets qui constituent le réseau fibrineux.

Après la coagulation les hématoblastes se rétractent, se vacuolisent et se désagrègent lentement.

[1] Bizzozero. *Virchow's Arch.*, 1882.

Examinés *dans le sérum iodé* (liquide amniotique de la vache), préparé par la méthode de Max Schultze, ils apparaissent agités de mouvements browniens qui les font voir tantôt de face et arrondis, tantôt de champ, sous forme de bâtonnets, souvent anguleux, déformés, piriformes ; presque tous sont incolores, cependant quelques-uns des plus volumineux conservent une teinte jaunâtre ou verdâtre (Hayem).

Dans le liquide A de Hayem, les hématoblastes sont fixés, rétractés et entourés d'une atmosphère granuleuse qui maintient les éléments accolés.

Sur les *préparations de sang sec non coloré*, on les trouve surtout au point où la goutte de sang a été déposée sur la lame ; ils se présentent comme des corpuscules arrondis ou allongés, souvent crénelés, réfringents, incolores, dépourvus d'hémoglobine ; ils possèdent cependant sur les bords, suivant Hayem, une teinte verdâtre due à de l'hémoglobine. Leur diamètre oscille entre 2 μ et 5 μ, 75 et la moyenne est ordinairement de 3 μ à 3 μ, 5 ; ils sont isolés ou agglomérés en amas irréguliers. Les éléments de grande taille sont rares dans le sang normal et se rencontrent surtout dans le sang des anémiques et des cachectiques. Leur bord est épais, festonné, leur centre a l'aspect discoïde et présente une grosse granulation.

Sur les *préparations de sang sec coloré* par le bleu de Unna, on distingue très bien les plaquettes, et on peut étudier leurs rapports avec les hématies ; elles apparaissent comme de petits corps arrondis ou ovalaires, quelquefois irréguliers, souvent accolés aux globules rouges ; elles se colorent en bleu violet, comme certains protoplasmas, et non en bleu vert comme les hématies.

Numération. — Les plaquettes sanguines sont très visqueuses et adhèrent fortement aux corps étrangers ; elles sont peu stables et facilement détruites par les agents physiques ou chimiques : ces propriétés rendent leur numération exacte extrêmement difficile ; en effet, une partie d'entre elles restent adhérentes à la pipette de l'hématimètre et ne peuvent être comptées ; la plupart des solutions qui servent à la numération des globules sanguins les détruisent. Les procédés perfectionnés auxquels on a essayé d'avoir recours :

[liquide iodo-ioduré de Hayem, récolte directe du sang dans le liquide destiné à le diluer et le colorer (Brodie et Russell)], exposent encore à de multiples erreurs et ne permettent pas une numération exacte.

On se contente le plus souvent d'apprécier approximativement leur nombre et la grosseur des amas qu'ils forment sur des préparations de sang sec. Grâce à leur réfrigence, on les distingue très facilement sur les préparations non colorées ; il est inutile de recourir à des procédés de coloration plus ou moins compliqués, tels que :

1° La coloration par *l'iode-éosine*, qui les teinte en rouge intense (Ehrlich) ;

2° La *méthode de Rosin* : fixation par les vapeurs d'acide osmique durant vingt minutes, coloration par le bleu de méthylène en solution aqueuse concentrée ;

3° La *méthode de Rabl*[1] : fixation en une demi-heure par une solution saturée de sublimé dans du sérum artificiel, lavage à l'eau distillée, mordançage durant une demi-heure dans une solution d'alun de fer à 1,5 p. 100, puis coloration en une heure dans une solution saturée fraîche d'hématoxyline et passage de nouveau dans le mordant en solution très étendue.

Par cette méthode, les globules rouges sont incolores, les globules blancs et les plaquettes sanguines colorés en bleu sombre.

Les hématoblastes à l'état normal et pathologique[2]. — A l'*état normal*, les hématoblastes sont, suivant Hayem, au nombre de 200 000 à 300 000 par millim. cube de sang. Ils varient de 180 000 (Fusari)[3] à 500 000 (Pruss)[4].

Dans certains *états pathologiques,* leur nombre est selon les cas *augmenté* ou *diminué.*

Augmentation du nombre des hématoblastes. — L'augmentation du nombre des hématoblastes, la rénovation hématoblastique, selon l'expression de Hayem, qui peut atteindre 860 000, se voit surtout à la suite des hémorragies abondantes et dans la convalescence des maladies aiguës.

Rénovation hématoblastique post-hémorragique. — Pendant les

[1] Rabl. *Wiener med. Woch.*, 1896, p. 46.

[2] Cadet. *Etude physiologique des éléments figurés du sang et en particulier des hématoblastes.* Thèse Paris, 1881.

[3] Fusari. *Centr. f. klin. Med.*, 1887, p. 45.

[4] Pruss. *Centr. f. klin. Med.*, 1887, p. 469.

heures qui suivent l'hémorragie, le nombre des globules rouges diminue d'une manière progressive, pour atteindre un certain minimum et se relever bientôt. Ce minimum s'observe au bout de un à sept jours, suivant l'abondance de la perte. Il marque le moment où la production de nouveaux éléments colorés commence à contre-balancer l'effet de la dilution du sang produite par l'apport de la lymphe des tissus après l'hémorragie.

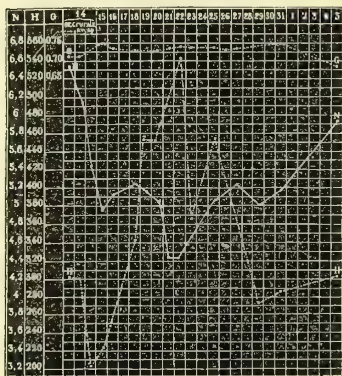


Fig. 93. — G, Courbe de la valeur individuelle des globules, le globule humain étant pris comme étalon et considéré comme égal à I; — N, Courbe du nombre des glob. rouges; — H, Courbe du nombre des hématoblastes. — Les chiffres de la col. N représentent des millions; ceux de la col. H des milliers (Hayem).

Au début de cette période de réparation, d'après Hayem, on voit la proportion des hématoblastes augmenter d'une manière tout à fait remarquable; en quelques heures ces éléments, dont le nombre s'était d'abord abaissé sous l'influence de l'hémorragie, deviennent deux à trois fois plus nombreux, mais bientôt après qu'ils ont atteint un maximum, leur proportion redevient progressivement normale.

Dans la fig. 93, empruntée à Hayem, la courbe des hématoblastes présente une ligne de descente qui suit la diminution des hématies, puis une ligne ascendante qui, en général, précède et annonce la multiplication des hématies, enfin une ligne de descente indiquant le retour à la normale.

Il se produit donc, au début de la période de réparation des globules rouges, une véritable accumulation des hématoblastes, une *crise hématique ou hématoblastique*, selon l'expression de Hayem.

Chez l'homme, toute perte de sang détermine la production de cette crise. Il suffit même, chez la femme, de l'hémorragie menstruelle pour qu'on puisse la constater.

Rénovation hématoblastique de la convalescence. — Dans la convalescence des maladies infectieuses aiguës, on assiste, d'après Hayem, à un processus semblable; les maladies aiguës déterminent en effet la destruction d'un certain nombre de globules rouges et sont suivies d'une période de réparation analogue à celle qui

succède aux hémorragies ; à cet égard, une maladie aiguë, comme une pneumonie, une fièvre éruptive, équivaut à une forte saignée, ou mieux à une série de petites saignées faites coup sur coup (Hayem).

Les caractères de la crise hématique sont différents selon qu'il s'agit de maladie à défervescence brusque ou à défervescence en lysis ; dans les premières, la crise a une allure aiguë ; elle suit la courbe thermique ; débutant au moment où la température fléchit pour atteindre son fastigium le jour où la température revient à la normale.

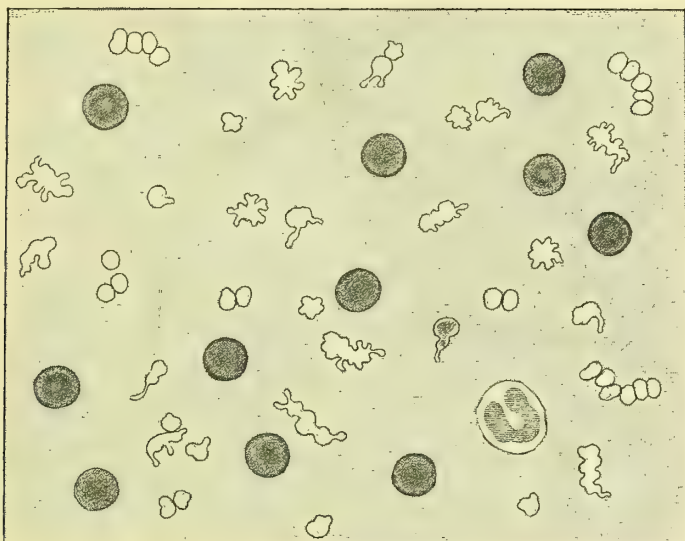


Fig. 94. — Crise hématoblastique.

La figure 95, qui a trait à une rougeole sans complication, nous montre un exemple typique de rénovation hématoblastique.

Le rapport $\frac{N}{H}$ entre les globules rouges et les hématoblastes, qui qui est en moyenne de 20 à l'état normal, est représenté au moment de la crise, par un chiffre très inférieur, au voisinage de 7.

L'élévation du chiffre des hématoblastes est suivie, dans les maladies aiguës, d'une multiplication notable des globules rouges. Ceux-ci atteignent en général leur minimum au début de la crise hématique, à l'époque où les hématoblastes commencent à s'accumuler dans le sang, puis ils se multiplient au fur et à mesure que les héma-

toblastes retombent à leur chiffre normal. Les deux courbes suivent donc une marche en sens inverse.

Dans les maladies à défervescence en lysis, comme la fièvre typhoïde, les hématoblastes diminuent d'une manière remarquable pendant la période d'état et se maintiennent à un taux peu élevé jusqu'au début de la défervescence ; ils augmentent alors, *non brusquement*, mais en suivant une marche ascendante assez régulière qui n'est à son summum que 12 jours après la fin de la défervescence (Hayem).

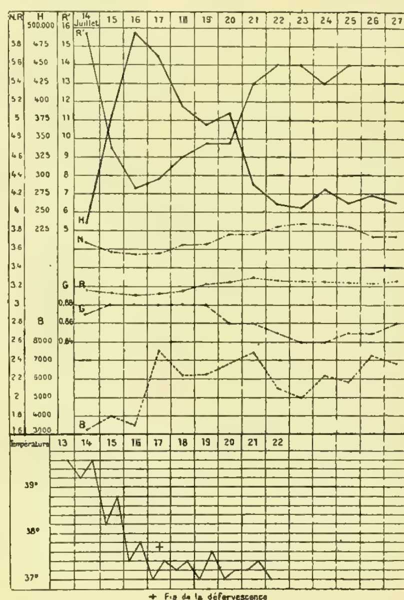


Fig. 95. — Rougeole sans complication. — Rénovation hématoblastique (Hayem).

La persistance de l'augmentation du nombre des hématoblastes se voit dans la chlorose et surtout dans les anémies chroniques ; elle a dans ce dernier cas une signification pronostique fâcheuse, suivant Hayem.

Dans la chlorose, comme nous l'avons vu, le sang renferme en général, d'après Hayem, un nombre très élevé d'hématoblastes (jusqu'à 750 000). Cette règle ne souffre d'exception que dans les cas où l'anémie atteint une intensité insolite. Sous l'influence du traitement, cette accumulation d'hématoblastes diminue et, après de grandes fluctuations, le chiffre tend à revenir à la normale.

Diminution du nombre des hématoblastes. — Leur nombre *diminue :* dans l'inanition prolongée; Reyne a vu, chez un chien en inanition, leur nombre diminuer de moitié ;

Au cours des états fébriles prolongés ; ainsi, à la fin de la fièvre typhoïde, ils tombent souvent à 50 000 ou 100 000 ;

Dans les purpuras hémorragiques ;

Dans les cachexies progressives ;

Dans certaines intoxications ;

Dans le cancer ;

Dans l'anémie pernicieuse progressive : on les voit tomber à 25 000, à 15 000 même, et cet abaissement coïncide avec l'irrétractilité du caillot.

Modifications dans l'aspect des hématoblastes. — Le *diamètre* moyen et l'*aspect* des plaquettes sanguines varient dans les cas pathologiques.

Dans les maladies où la nutrition est ralentie, dans les cachexies, les anémies chroniques, les hématoblastes grossissent et peuvent acquérir un diamètre de plus de 6 μ. Ils présentent souvent en même temps des granulations brillantes ou des vacuoles en leur centre.

Dans certaines anémies intenses, Hayem a observé la formation de petits cristaux autour des hématoblastes.

Au moment de la rénovation du sang, pendant la convalescence des maladies infectieuses par exemple, les hématoblastes sont plus résistants, et quand le sang coagule, forment des amas plus ou moins étendus dans lesquels ils restent parfaitement distincts les uns des autres ; ce sont déjà des globules rouges en miniature (Hayem).

Au cours des infections qui s'accompagnent d'une augmentation de la fibrine du sang, les hématoblastes exsudent une quantité de substance visqueuse plus grande qu'à l'état normal et forment des amas volumineux ou *plaques phlegmasiques*, qui englobent des leucocytes et des hématies, et se transforment peu à peu en fibrine fibrillaire.

Dans les cachexies, se produisent des *plaques cachectiques*, analogues, mais moins étendues.

Fonctions des hématoblastes. — 1° Coagulation du sang et rétraction du caillot. — Hayem a démontré le rôle des plaquettes

sanguines dans la coagulation du sang, la formation de fibrine et la rétraction du caillot. Cette fonction est admise par tous les hématologistes.

L'examen microscopique de la coagulation du sang montre que les fibrilles de fibrine se forment et rayonnent autour des plaquettes sanguines ; c'est au contact des corps étrangers, auxquels adhèrent si facilement les plaquettes, que débute la coagulation du sang. Enfin, si l'on immobilise du sang dans une veine de cheval, entre deux ligatures, et qu'on laisse ensuite ce sang se coaguler, c'est la partie moyenne du caillot, correspondant aux hématoblastes, qui contient le plus de fibrine.

C'est aussi cette partie moyenne du caillot qui se rétracte le plus ; les hématoblastes jouent donc un rôle primordial non seulement dans la production de la fibrine, mais aussi dans la rétraction de celle-ci, sans hématoblastes, la fibrine ne serait point rétractile. Aussi assistons-nous à l'irrétractilité du caillot dans certains états pathologiques où le nombre des hématoblastes est très diminué (purpura hémorragica, anémie pernicieuse progressive, variole hémorragique, leucémie aiguë à forme hémorragique) [Hayem et Bensaude [1]].

Mais la non-rétractilité du caillot ne coïncide pas forcément avec la diminution du nombre des hématoblastes. Il n'est même pas rare de rencontrer des cas de caillot non-rétractile où le nombre des hématoblastes est normal ou supérieur à la normale. Cette deuxième variété d'irrétractilité du caillot n'a pas de signification pathologique précise : elle a été signalée d'*une façon inconstante* dans la fièvre typhoïde, l'érysipèle, la tuberculose, etc.

En se basant sur l'état de la coagulation et le nombre des hématoblastes, Bensaude a proposé de classer les purpuras en deux grands groupes : le 1[er] groupe comprend les purpuras simplex, rhumatismal, toxique et nerveux et est caractérisé par un caillot rétractile

[1] G. Hayem. Du caillot non-rétractile ; suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologigues. *Acad. des sciences*, 23 novembre 1896 ; — R. Bensaude. Sur l'absence de la rétraction du caillot et de la transsudation du sérum dans les diverses variétés du purpura hemorragica. *Bull. et Mém. de la Société méd. des Hôpitaux*, 15 janvier 1897 ; — G. Hayem et R. Bensaude. Sur la non-rétractilité du caillot et l'absence de formation de sérum dans la variole hémorragique primitive. Mécanisme des hémorragies. *Soc. biol.*, 19 janvier 1901 ; — G. Hayem et R. Bensaude. Sur un cas de leucémie aiguë à forme hémorragique avec non-rétractilité du caillot sanguin. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 13 février 1903.

sans diminution du nombre des hématoblastes. La diminution du nombre des hématoblastes et l'absence de rétractilité du caillot est le trait caractéristique du 2e groupe dans lequel prennent place toutes les formes de purpura avec grosses hémorragies sous-cutanées et muqueuses.

C'est en se détruisant que les hématoblastes produisent la coagulation du sang ; ils laissent exsuder une substance qui se transforme partiellement en fibrine fibrillaire. Cette fonction rapproche les hématoblastes des thrombocytes que Dekhuysen [1] a décrits comme des éléments figurés du sang, existant dans toute la série animale et jouant un rôle essentiel dans la coagulation.

Plus les hématoblastes sont altérables, plus le sang est coagulable ; toutes les causes qui altèrent les hématoblastes coagulent le sang. Au contraire, toutes les causes qui empêchent l'altération des hématoblastes en les fixant, comme les solutions salines, les peptones, entravent aussi la coagulatian du sang.

2° Hématopoïèse. — Hayem admet que les hématoblastes servent à la formation des hématies ; nous avons déjà exposé dans tous ses détails cette théorie.

Nature et origine des hématoblastes. — La nature et l'origine des hématoblastes sont encore très discutées.

1° Pour certains auteurs, ils ont une existence indépendante et représentent le *troisième élément du sang ;*

2° Pour d'autres, ils ne sont que des *débris* provenant des hématies ou des leucocytes.

1° Hayem, Bizzozero, Laker, etc., regardent les hématoblastes comme de *véritables cellules*, existant dans le sang circulant.

Ils se fondent surtout sur la comparaison des hématoblastes de l'homme avec un élément fusiforme, nucléé, qui existe dans le sang de la grenouille, que Bizzozero a aperçu même dans les vaisseaux sanguins du mésentère de la grenouille, et qui est nettement distinct des hématies et des leucocytes. Recklinghausen, Gobulew, Schlarewsk, Hayem, Bizzozero, Vulpian, Eberth et Schimmelbusch identifient l'hématoblaste nucléé de la grenouille avec l'hématoblaste anucléé de l'homme.

[1] Dekhuysen. Ueb. die Thrombocytose. *Anatom. Anzeiger*, Bd XIX, 1901.

Cette théorie est très critiquée ; beaucoup d'auteurs se refusent aujourd'hui à identifier les cellules fusiformes du sang de la grenouille aux plaquettes du sang de l'homme, car ces deux éléments présentent des différences très considérables.

Pour Hayem, l'origine des hématoblastes est incertaine, mais il incline à croire que les hématoblastes dérivent des globules rouges eux-mêmes. Il admet d'autre part que les hématies dérivent des hématoblastes. Ainsi les hématoblastes expulsés du corps des hématies, et devenus libres, reproduiraient par maturation et absorption d'hémoglobine une nouvelle hématie adulte.

Les recherches récentes de Deetjen [1] et de Dekhuysen, vérifiées par Kopsch [2], Argutinsky [3], etc., tendent aussi à prouver que les plaquettes sanguines ne sont pas des produits de dégénération des globules rouges ou des globules blancs, mais bien des éléments spéciaux vivants et même nucléés du sang.

Deetjen en recueillant le sang sur des lames de verre enduites d'une mince couche d'agar additionné de chlorure de sodium et de métaphosphate de soude ou de potasse en proportion définie, est arrivé à conserver les plaquettes vivantes pendant des heures et à observer leurs mouvements amiboïdes.

Dekhuysen a obtenu le même résultat en recevant simplement le sang dans une solution salée rigoureusement isotonique avec le sérum sanguin.

Dans ces conditions, les hématoblastes, d'abord arrondies ou un peu allongées, s'appliquent sur la lamelle recouvrante et s'y étalent en envoyant autour d'elles de minces et pâles expansions hyalines qui restent en mouvement pendant des heures. En même temps, le corps de la plaquette, jusque là homogène, se divise en deux substances : l'une périphérique hyaline, qui forme les pseudopodes ; l'autre centrale, arrondie, réfringente, qui a l'aspect et les réactions d'un noyau ; après fixation par l'acide osmique, elle se teinte fortement par les colorants basiques.

Ernst Schwalbe [4] n'admet point toutefois l'interprétation de

[1] Deetjen. Untersuch. üb. die Blutplättchen. *Virchow's Archiv*, Bd. CLXIV.
[2] Kopsch. Die Thrombocyten des Menschenblutes. *Anat. Anzeiger*, Bd. XIX, 1901.
[3] Argutinsky. Zur Kenntniss der Blutplättchen. *Anat. Anzeiger*, Bd XIX, 1901.
[4] E. Schwalbe. Zur Blutplättchen Frage. *Anat. Anzeiger*, Bd. XX, 1901-1902.

Deetjen et persiste, comme Arnold, à considérer les hématoblastes comme des produits de destruction.

Les résultats de Roubochyine[1] sont aussi en contradiction avec ceux de Deetjen. La partie centrale colorée des plaquettes, tout en étant basophile, ne peut être assimilée à un noyau par ses propriétés morphologiques ni physiologiques. Les prétendus prolongements amiboïdes ne démontrent non plus nullement l'aptitude de l'hématoblaste à exécuter des mouvements amiboïdes. En somme, la nature cellulaire des plaquettes sanguines est très problématique.

2° La plupart des hématologistes, considérant le petit volume, l'irrégularité, l'absence de noyau des hématoblastes, se refusent à les admettre comme de véritables éléments cellulaires vivants du sang et les regardent comme des *produits de dégénération* des hématies ou des leucocytes.

α) Certains auteurs admettent que les plaquettes dérivent des *globules blancs.*

L'aspect, la forme, la réfringence, le défaut de coloration des plaquettes, leur affinité pour les couleurs basiques les rapprochent plutôt des globules blancs que des globules rouges. Dominici les considère comme des émanations du protoplasma des leucocytes mononucléaires. Howell, Gibson[2], Hlava[3] regardent les plaquettes comme des fragments de noyau leucocytaire. Czermak, Mondino et Sala[4] ont la même opinion.

La constitution chimique des hématoblastes serait encore une preuve en faveur de leur origine leucocytaire. Löwit, qui les regardait comme formés de globuline, attribuait leur origine en partie à une précipitation de l'albumine du sang, en partie à une fragmentation des leucocytes. Lilienfeld, qui les croit formés de nucléo-albumine, les considère comme une émanation du noyau des leucocytes.

Ce que nous savons aujourd'hui du rôle des leucocytes, aussi bien que des hématoblastes, dans la coagulation du sang, est favorable à cette interprétation.

[1] Roubochyine. *Soc. des méd. russes de Saint-Pétersbourg*, 6 mars 1903.
[2] Gibson. *J. of Anat. and Physiol.*, 1886, t. XX.
[3] Hlava. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, t. XVII.
[4] Mondino et Sala. *Arch. ital. de biologie*, t. XII.

Mais il est encore impossible de décider si les plaquettes fournissent directement le ferment coagulant du sang, comme Bizzozero le croit, ou bien si elles n'interviennent qu'indirectement dans la coagulation, ainsi qu'il résulterait des observations de Eberth et Schimmelbusch.

β) Klebs, Engel, Bremer, Wlassow[1], Köppe, Arnold[2], Maximow[3], etc., considèrent les plaquettes sanguines comme des produits d'expulsion des *globules rouges ;* nous avons vu que c'était aussi l'opinion de Hayem ; Ewing pense qu'elles dérivent surtout des hématies jeunes.

Les aspects que l'on a sur des préparations de sang sec colorées par le bleu de Unna, sont très favorables à cette interprétation : on aperçoit des hématoblastes au contact des hématies, libres, encore rattachés à celles-ci, ou en voie d'expulsion ; certaines hématies sont excavées et dans leur concavité se loge un hématoblaste. Ces éléments ne se colorent pas comme les globules rouges d'où ils dérivent ; ils prennent nettement les couleurs basiques ; ils apparaissent donc comme des produits d'expulsion formés par le stroma albuminoïde de l'hématie et dépourvus d'hémoglobine ; Arnold aurait vu d'ailleurs, dans les vaisseaux mésentériques des jeunes cobayes, des corpuscules expulsés des globules rouges perdre leur hémoglobine.

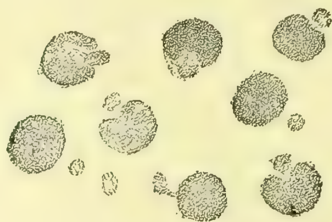


Fig. 96. — Hématies et hématoblastes sur une préparation de sang sec.

Pour Hirschfeld[4], les plaquettes sanguines sont d'abord endoglobulaires ; avec la coloration combinée éosine-bleu de méthylène, elles prennent le bleu et tranchent sur le fond rouge du globule ; il en existe quelquefois, mais rarement, plusieurs dans un même globule. Ces plaquettes sont ensuite expulsées et deviennent libres dans le sang. Les plaquettes endoglobulaires sont, pour Hirschfeld, identiques aux corps inclus que certains auteurs ont considérés comme un reste de noyau dans les globules rouges.

[1] Wlassow. *Ziegler's Beiträge*, t. XV.
[2] Arnold. *Centralbl. f. allg. Path.*, t. VIII.
[3] Maximow. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* An. Abt., 1899, p. 33.
[4] Hirschfeld. *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 1901, t. CLXVI, p. 195.

Les plaquettes pourraient encore, suivant Hirschfeld, naître des leucocytes, mais ce mode de production est rare dans le sang normal et se voit plutôt dans le sang leucémique.

Hémoconies ou poussières sanguines. — Müller[1] a décrit sous ce nom un quatrième élément du sang.

Ce sont de petits corpuscules de moins de 1 μ, arrondis, incolores, réfringents, animés de mouvements browniens très rapides, qui se voient dans le plasma.

Ils ne sont pas constitués par de la graisse et n'ont aucun rapport avec la coagulation de la fibrine.

Ils existent dans le sang normal, diminuent dans l'inanition et les cachexies, ont été vus en grande quantité dans un cas de maladie d'Addison.

On est réduit à des hypothèses sur leur nature. Stokes et Wegefarth[2], Nicholls[3] les regardent comme des granulations neutrophiles et éosinophiles sorties des leucocytes et leur accordent un rôle dans la production de l'immunité.

Stengel[4] pense que ce sont simplement des produits de fragmentation des érythrocytes.

[1] Muller. *Centralblatt f. Path. u. Bakt.* 1896, p. 529.
[2] Stokes et Wegefarth. *John Hopkin's Hosp. Bull.*, 1897, p. 246.
[3] Nicholls. *Philad. med. Journ.*, 1898, p. 387.
[4] Stengel. *Text book of Pathology*, Philadelphia, 1899.

SIXIÈME PARTIE

SÉRUM

Le sang coagulé se sépare en deux parties : 1° le *caillot* contenant les globules rouges, les globules blancs et la fibrine ; 2° le *sérum.*

Le sérum est souvent considéré comme étant la partie liquide du sang ; c'est là une notion inexacte ; il est un premier point que l'on doit avoir toujours présent à l'esprit au début d'une étude sur les propriétés du sérum, c'est que ce liquide *est un produit artificiel qui ne saurait être assimilé au plasma vivant.* Ses propriétés sont bien plus complexes. Au moment de l'issue du sang hors des vaisseaux, il se produit des phénomènes de leucolyse, ayant pour résultat de mettre en liberté les divers ferments qui, dans le sang circulant, sont contenus à l'intérieur des leucocytes (ferments coagulant, bactériolytique, cytolytique, etc.).

Le sérum est donc, en réalité, un véritable soluté de leucocytes ; il en renferme toutes les énergies, il traduit artificiellement les propriétés des leucocytes de l'organisme vivant.

La présence de ces énergies diverses dans le sérum n'implique en rien que chez le vivant, elles soient à l'état de liberté dans le plasma circulant, et l'origine leucocytaire de la plupart d'entre elles semble aujourd'hui, depuis les travaux de Metchnikoff et de ses élèves, devoir être considérée comme absolument démontrée. C'est seulement pour la facilité de leur étude, que faisant abstraction de leur origine réelle, on les considère comme faisant partie intégrante du sérum, comme lui appartenant en propre.

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU SÉRUM

§ Ier. — Mode d'obtention du sérum.

Le sérum destiné à être examiné doit être recueilli avec certaines précautions.

1° La *saignée* représente un des meilleurs procédés pour l'obtenir, mais il n'est qu'exceptionnellement à la disposition du médecin.

Le sang doit être recueilli directement dans un cristallisoir stérilisé. Après que la rétraction du caillot est achevée, on aspire le sérum dans une pipette à boule, en ayant bien soin de ne pas rompre le caillot, ni même de le toucher avec l'extrémité de la pipette, sans quoi des globules rouges pourraient se mêler au sérum.

2° L'application de *ventouses scarifiées* constitue le procédé le plus pratique et le plus souvent employé. Il présente, il est vrai, des inconvénients, car le sang coagule mal dans la ventouse, le sérum n'est pas aseptique, et il se mélange toujours au sang une certaine quantité de vapeur d'eau, due à l'évaporation cutanée.

Il est à peu près impossible, même en usant des plus grandes précautions, en retirant rapidement la ventouse, en laissant le sang coaguler dans la glacière et en centrifugeant le sérum dès qu'on l'a séparé du caillot, d'obtenir un sérum qui ne contienne pas une certaine quantité d'hémoglobine dissoute ; la proportion de celle-ci est en rapport avec la résistance des globules du sang ; dans les cas où ceux-ci sont très résistants, comme chez les ictériques, on peut avoir un sérum presque complètement dépourvu d'hémoglobine.

3° La récolte directe du sang *dans une veine*, qui permet d'obtenir un sérum aseptique, expose aux mêmes inconvénients à l'égard de l'hémoglobine dissoute.

4° Certains auteurs préfèrent recueillir simplement dans une éprouvette deux ou trois cent. cubes de sang obtenu par *piqûre du doigt*, laisser coaguler et rétracter le caillot ; mais on n'obtient ainsi qu'une quantité de liquide trop faible pour les recherches chromométriques et spectroscopiques.

5° On peut aussi recueillir le sang, par piqûre du doigt chez l'homme, par piqûre de l'oreille chez le lapin ou le chien, directement dans un *tube à centrifuger*, et le soumettre à la centrifugation sans attendre sa coagulation. Mais on n'obtient pas plus par ce procédé que par les autres un sérum entièrement exempt d'hémoglobine dissoute.

§ II. — Poids spécifique.

Apprécié par la méthode de Schmaltz, de Lyonnet ou de Hammerschlag, le *poids spécifique* du sérum varie de 1028 à 1030 (1026 à 1029, suivant d'autres). Son *extrait sec* représente 10 à 10,5 p. 100. La *proportion d'azote total*, calculée par la méthode de Kjeldahl, est de 1,2 à 1,4 p. 100. La densité du sérum étant due en majeure partie aux albuminoïdes qu'il contient, il y a un rapport entre les variations de la densité et de l'azote total.

§ III. — Réaction.

Le sérum est légèrement alcalin ; son alcalinité, appréciée au moyen d'une solution d'acide sulfurique titrée suivant la méthode de H. Labbé, équivaut à l'état normal, pour 1 cent. cube de sérum à :

Alcalinité totale	0 gr. 0012	de soude.
— phosphatique	0 — 00035	—
— basique	0 — 00085	—

§ IV. — Viscosité.

Mayer [1] a mesuré, au moyen du viscosimètre, les coefficients de viscosité du sérum de quelques animaux.

Le liquide à examiner, placé dans le viscosimètre, est porté à l'étuve à 40°. Après dix minutes, on commence la mesure du temps d'écoulement, mesure qu'on répète jusqu'à ce que les trois derniers chiffres obtenus ne s'écartent pas l'un de l'autre de plus d'une seconde. La moyenne de ces trois nombres est divisée par le nombre représentant le temps d'écoulement de l'eau distillée dans l'appareil, ce qui donne le coefficient de viscosité.

Mayer a vu ainsi que le coefficient de viscosité varie pour le :

Sérum de porc	de	1,68	à	1,75
— mouton	—	1,69	—	1,75
— bœuf	—	1,74	—	1,95
— cheval	—	1,64	—	1,77
— chien	—	1,53	—	1,63
— lapin	—	1,41	—	1,46
— homme	—			1,56

Le coefficient de viscosité du sérum est plus fixe que celui du plasma.

[1] Mayer. Coefficients de viscosité du sérum et du plasma sanguins. *Soc. de biol.*, 22 mars 1902.

§ V. — Coloration.

Sérum normal. — Le sérum normal est un liquide limpide, transparent ou très légèrement opalescent, d'une couleur citron clair. La couleur du sérum normal est due à l'existence d'un pigment, la *lutéine* de Thudicum ou *sérochrome* de Gilbert, pigment jaune qui se rapproche des lipochromes. Ce pigment fournit un spectre d'absorption caractérisé par deux bandes : la première dans le vert bleu entre *b* et F, la seconde dans le bleu ; quand la solution est assez foncée, la lutéine produit un effacement de la partie droite du spectre identique à celui que donnent les pigments biliaires.

En réalité, le sérum que l'on obtient dans la pratique contient toujours une petite quantité d'hémoglobine dissoute, dont il faut tenir compte dans l'estimation de sa coloration ; cette quantité peut être très faible, mais quel que soit le soin avec lequel le sérum est préparé, dit Hayem, on aperçoit toujours de l'hémoglobine au spectroscope ; peut-être cette hémoglobine est-elle un constituant normal du plasma sanguin ?

Certains auteurs ont pensé aussi que le pigment biliaire existait en petite quantité dans le sérum normal et que la coloration jaune lui était en partie redevable ; les recherches récentes de Gilbert et de ses élèves ont montré, en effet, la fréquence extrême dans le sérum du pigment biliaire à l'état de traces ; ce pigment biliaire pourrait expliquer la légère fluorescence verte que le sérum présente souvent lorsqu'il a été exposé quelque temps à l'air.

Gilbert et Herscher pensent qu'il existe des relations très étroites entre le sérochrome et les pigments biliaires, et que les réactions que nous possédons jusqu'ici ne permettent pas de les différencier. En effet, la cristallisation qui, suivant Thudicum, pourrait servir à distinguer la lutéine de la bilirubine est, suivant Choay, sinon impossible, du moins fort difficile ; la solubilité dans une lessive de soude appartiendrait à la bilirubine, mais non à la lutéine ; mais cette réaction ne servirait pas à distinguer la lutéine des autres pigments biliaires, qui sont aussi insolubles dans la lessive de soude.

Variations physiologiques et pathologiques de la coloration du sérum. — Déjà, *à l'état physiologique*, le sérum ne présente pas

exactement la même couleur chez tous les individus ; le sérum des orientaux semble généralement plus foncé que celui des occidentaux; il paraît y avoir une relation entre la couleur du sérum et celle de la peau (Gilbert et Herscher)[1].

A l'état pathologique, la coloration du sérum varie. Ces variations tiennent à la diminution ou à l'augmentation du pigment ordinaire, ou à l'apparition de pigments anormaux dans le sérum.

Hyposérochromie et hypersérochromie. — L'affaiblissement de la coloration du sérum ou *hyposérochromie*, s'observe dans les anémies, comme Hayem l'avait déjà constaté, et dans les maladies consomptives et cachectisantes, comme le cancer et la tuberculose (Gilbert et Herscher) ; dans cette dernière affection, le sérum est parfois presque incolore ; la décoloration progresse à mesure que la maladie s'aggrave.

Il n'y a pas de relation entre la coloration du sérum et le nombre des globules rouges. Peut-être la pâleur du sérum tient-elle parfois à une dilution du sang?

L'*hypersérochromie* s'observe chez les sujets atteints de néphrite interstitielle, ce que Gilbert et Herscher[2] attribuent à la rétention rénale et peut-être à un excès de pigment biliaire dans le sérum ; le fait nous paraît surtout en rapport avec un certain degré de cholémie, que nous avons souvent constaté chez les angioscléreux avec néphosclérose.

Sérum bilieux. — Le sérum peut contenir diverses variétés de pigments biliaires : l'urobiline, la bilirubine ou les pigments biliaires modifiés.

Urobiline. — *Coloration.* — Le sérum contenant de l'urobiline présente, suivant Hayem et Lenoble, quelques caractères particuliers.

Lorsque l'urobiline existe seule en faible proportion dans le sérum, celui-ci reste pâle. Mais si, à une forte proportion d'urobiline s'associent quelques pigments biliaires, le sérum devient jaune ambré et

[1] Gilbert et Herscher. Sur la diminut. de colorat. du sérum. *Soc. de biologie*, 23 nov. 1901.

[2] Gilbert et Herscher. Surcoloration du sérum dans la néphrite interstit. et la ligat. expérimentale des uretères. *Soc. de biol.*, 12 avril 1901.

nettement fluorescent, ce que l'on constate facilement en examinant le tube de sérum à contre-jour et sur fond noir. Herscher ne pense pas que la fluorescence soit pathognomonique de la présence d'urobiline.

Caractères spectroscopiques. — L'urobiline peut être caractérisée par la spectroscopie.

Pour l'examen spectroscopique, le sérum peut être placé dans un tube à essai, ou mieux dans une cuve de verre à faces planes et inclinées de façon à permettre l'examen du liquide sous des épaisseurs variées suivant la hauteur. Une petite éprouvette semblable à celle qui sert pour l'étude de la coagulation, ne contient pas assez de sérum pour faire un bon examen.

L'urobiline se reconnaît grâce à la présence d'une bande d'absorption à l'origine du bleu, un peu avant F.

Si l'urobiline est associée à des pigments biliaires, la découverte de sa bande d'absorption est rendue impossible par l'assombrissement de la partie droite du spectre. Il faut alors séparer l'urobiline des pigments biliaires. Pour cela, on verse de l'eau distillée dans l'éprouvette au-dessus du sérum, très lentement et en faisant couler l'eau le long des parois, afin que l'eau et le sérum ne se mélangent pas; bientôt après, l'urobiline, plus diffusible que les pigments biliaires, a passé dans l'eau, et l'on peut retrouver son spectre caractéristique à ce niveau, tandis que celui des pigments biliaires se voit au-dessous. La bande de l'urobiline est rendue plus apparente si, au lieu d'eau distillée simple, on verse un peu d'eau iodée à la surface du sérum.

Caractères chimiques. — L'urobiline présente une réaction chimique caractéristique, la fluorescence en présence des sels de zinc.

Pour l'examen chimique, le sérum est recueilli en quantité aussi grande que possible et agité avec une quantité égale d'*alcool amylique* : il se fait une émulsion qui disparaît par repos ou par centrifugation. On décante l'alcool amylique, on le réduit par évaporation à 3 ou 4 cent. cubes. On ajoute quelques gouttes de *chlorure de zinc ammoniacal*; on agite : il se produit, s'il y a de l'urobiline, une coloration rose par transparence, une belle fluorescence verte par réflexion. En regardant au spectroscope le liquide fluorescent, on voit une raie, non plus à l'union du bleu et du vert, mais un peu plus à gauche.

On peut remplacer l'alcool amylique par le *chloroforme*. La même difficulté se présente, due à l'émulsion au contact du chloroforme et du sérum. Si on a soin de ne pas agiter le chloroforme trop vivement avec le sérum, on parvient à y dissoudre l'urobiline sans qu'il se forme une émulsion trop gênante. On décante, on concentre de même et on traite par le réactif alcool-acétate de zinc qui donne la fluorescence.

Acétate de zinc..............................	0,10 centigr.
Alcool à 95°..................................	100 gr.

Kiener et Engel ont recommandé un procédé à *précipitations successives.* On sature imparfaitement par du chlorure de zinc une quantité déterminée du sérum ; on filtre; le liquide filtré est saturé une seconde fois par le chlorure de zinc, puis refiltré ; on recommence l'opération cinq à six fois jusqu'à précipitation complète. Les différents précipités sont recueillis et traités par un dissolvant, tel que l'alcool ou le chloroforme, dans lequel on caractérise l'urobiline.

D'autres auteurs ont préconisé la précipitation par l'alcool. Après coagulation complète de l'albumine, on filtre et on cherche à caractériser l'urobiline dans le liquide filtré. Comme le précipité a pu entraîner l'urobiline, on le traite par l'alcool acidifié et on recherche l'urobiline dans cet alcool.

Suivant Herscher, ces procédés ne sont pas supérieurs à la méthode du chloroforme ou de l'alcool amylique.

Herscher [1], qui a expérimenté sur des dilutions artificielles d'urobiline dans le sérum, considère la méthode chimique comme beaucoup plus sensible que la méthode spectroscopique, à condition qu'on ait une quantité suffisante de liquide ; il a pu caractériser ainsi l'urobiline dans des dilutions extrêmement étendues. La réaction chimique est toutefois moins sensible quand on l'applique au sérum qu'à l'urine parce qu'une petite partie de l'urobiline reste dans le liquide albumineux ; il faut opérer sur de grandes quantités de sérum et réduire l'alcool à un faible volume.

Hayem se fonde principalement sur la réaction spectroscopique pour affirmer l'existence de l'urobiline dans le sérum ; par cette méthode, il caractérise l'urobiline dans le sérum de tous les sujets ayant de l'urobilinurie, et, par suite, il admet que l'urobiline, produite par le foie malade, est véhiculée par le plasma sanguin pour être éliminée par le rein.

Gilbert et Herscher [2] emploient concurremment la méthode spectroscopique et la méthode chimique. Ils ne parviennent jamais à caractériser l'urobiline dans le sérum pathologique. Ils l'ont vu manquer dans le sérum des malades qui ont de l'urobilinurie, et cette constatation leur permet de rejeter la théorie hépatique de l'urobi-

[1] HERSCHER. *Origine rénale de l'urobiline.* Thèse Paris, G. Steinheil, 1902.
[2] GILBERT et HERSCHER. *Presse médicale,* 3 sept. 1902.

linurie. Dans tous les cas où ils ont trouvé de l'urobiline dans l'urine, ils ont vu des pigments biliaires dans le sérum; en sorte qu'ils pensent que l'urobiline se produit au niveau des reins par la réduction des pigments biliaires.

Pigment biliaire vrai. — *Coloration.* — Le sérum contenant de la bilirubine présente une teinte jaune d'or, à reflets verdâtres, dont l'intensité est en rapport avec l'abondance de la bilirubine (V. pl. VIII). Quand on l'abandonne à l'air, il prend bientôt une coloration verte par oxydation et transformation de la bilirubine en biliverdine.

Examen spectroscopique. — Toute la partie droite du spectre, du bleu au violet, paraît éteinte. Mais ce caractère n'est pas particulier au pigment biliaire et appartient, ainsi qu'Hayem l'a fait remarquer, à tous les pigments et à toutes les substances colorantes. Il n'a point, par suite, une importance diagnostique supérieure à celle de l'étude chromatique du sérum et doit céder le pas à la réaction chimique, qui appartient exclusivement au pigment vrai.

Examen chimique. — 1° Le *procédé de V. Jaksch* est compliqué et peu employé. Il consiste à filtrer le sérum sur amiante et à le durcir à 70° ou 80°. Si le sérum contient de la matière colorante biliaire, après avoir été chauffé plusieurs fois à 50° au 60°, il devient d'un vert gazon intense.

2° La *réaction de Gmelin* (V. pl. VIII) est recherchée de la façon suivante :

On introduit au fond d'une petite éprouvette de 1/2 cent. de diamètre, un peu d'acide nitrique nitreux (acide nitrique exposé à l'air depuis un certain temps, ou acide nitrique dans lequel on a placé un petit morceau de fer, un clou par exemple), ou de réactif nitrique nitreux de Gilbert gardé dans un flacon soigneusement bouché :

Acide nitrique pur à 36°	200 cc.
Eau distillée	100 —
Nitrite de sodium	0 gr. 06

Puis avec une pipette, on dépose à la surface du réactif sans l'agiter quelques gouttes de sérum.

L'albumine du sérum se coagule à la limite de séparation. A mesure que l'acide nitrique monte par diffusion, le caillot s'élève et s'accroît, jusqu'à ce que en une demi-heure à une heure, le sérum soit pris en masse. La réaction de Gmelin apparaît après deux à dix minutes.

Le caillot, d'abord blanc, jaunit bientôt à sa partie inférieure au contact de l'acide ; au-dessus de la partie jaune, se dessine un petit anneau bleu, qui vire au violet en se confondant avec la partie inférieure du coagulum, et au vert en se confondant peu à peu avec la teinte de la partie supérieure du caillot.

Dans les cas où il y a beaucoup de bilirubine dans le sérum, on peut arriver ainsi à distinguer, de bas en haut, les colorations violette, bleue, verte qui caractérisent la réaction de Gmelin. A mesure que l'acide nitrique diffuse dans le caillot et que la partie inférieure jaunit, l'anneau coloré s'élève ; finalement il atteint la partie supérieure du caillot et disparaît totalement lorsque celui-ci est entièrement jaune.

Enfin, quand le sérum ne contient pas de pigment biliaire, ou qu'il n'en contient que des quantités trop faibles, l'anneau bleu lui-même n'apparaît pas, et la teinte jaune que le coagulum albumineux prend au contact de l'acide se confond peu à peu avec la partie supérieure.

Gilbert, Herscher et Posternak[1] ont montré que l'anneau bleu, au contact de l'acide azotique, représente bien une réaction spécifique, décelant l'existence de la bilirubine. En mélangeant à des milieux albumineux de la bilirubine en proportion variable, ils ont vu que la matière colorante biliaire peut être décelée même lorsqu'elle n'existe qu'à la dose de $\frac{1}{40\,000}$; alors se produit l'anneau bleu par l'action de l'acide azotique nitreux. A la dose de $\frac{1}{7\,000}$ se produisent deux anneaux, bleu et vert, superposés. A la dose de $\frac{1}{3\,500}$, on a en outre les anneaux violet et rose.

Quand le sérum ne contient que peu de pigment biliaire, on voit seulement apparaître, entre la partie inférieure jaunie et la partie supérieure blanchâtre du coagulum, un anneau bleu plus ou moins étroit, parfois très délicat et très difficile à apercevoir ; pour le découvrir on peut s'aider d'une loupe.

Pigments biliaires modifiés. — Le sérum contenant des pigments biliaires modifiés (pigment rouge brun ou bilirubidine de Tissier)

[1] Gilbert, Herscher et Posternak. Sur la réaction de Gmelin dans les milieux albumineux. *Soc. de biologie*, 2 mai 1903.

présente la teinte spéciale du sérum ictérique, mais moins prononcée, moins jaune d'or et plus acajou que dans l'ictère vrai. Suivant Hayem, il contient souvent en même temps de l'urobiline, d'où la possibilité de fluorescence.

Le spectre est celui des pigments biliaires.

La réaction de Gmelin fait défaut; l'albumine du sérum, coagulée au contact de l'acide azotique, prend seulement une teinte jaune verdâtre plus foncée et plus rapidement obtenue qu'à l'état normal.

Cholémie et ictères. — Les recherches de Hayem sur l'existence comparative des pigments dans le sérum sanguin et dans l'urine des ictériques permettent de décrire cinq types principaux d'ictère :

1° Urobiline seule dans le sérum, urine normale ;

2° Urobiline seule dans le sérum et dans l'urine ;

3° Urobiline et pigments biliaires dans le sérum, urobiline seule dans l'urine ;

4° Pigments biliaires plus abondants et traces d'urobiline dans le sérum ; urobiline dans l'urine associée à des pigments biliaires modifiés ;

5° Pigments biliaires dans le sérum et dans l'urine avec ou sans urobiline.

De ces recherches, il résulte que la véritable caractéristique de l'ictère, c'est l'existence du pigment biliaire dans le sérum, la *cholémie*. C'est là qu'il apparaît d'abord, c'est là qu'il disparaît en dernier lieu, et ce n'est que quand le pigment existe en assez grande quantité dans le sérum qu'il est éliminé par les urines.

Il en résulte qu'on peut, par l'examen du sérum beaucoup mieux que par celui des urines, suivre l'évolution et établir le pronostic d'un ictère (Lenoble).

La tendance à la guérison, au décours des ictères, est indiquée par la décroissance progressive des pigments biliaires dans le sang. La guérison n'est assurée que lorsque le sérum est redevenu normal. La persistance des pigments dans le sérum, au même taux ou à un taux croissant, doit faire craindre au contraire une rechute ou des rechutes successives.

Dans les affections hépatiques graves : le degré le moins profond

de la lésion se caractérise par une urobilinémie en général intense. A mesure que les altérations progressent, apparaissent d'une façon plus ou moins passagère des pigments modifiés et des pigments vrais. L'altération extrême s'annonce par la diminution progressive des pigments anormaux jusqu'à leur disparition complète qui indique la mort de la cellule.

Dans les affections à marche particulièrement rapide, l'urobiline est le seul pigment fabriqué par le foie malade. Son abondance va en décroissant et elle disparaît au moment de la mort.

Gilbert, Lereboullet et Herscher [1] ont recherché la fréquence générale de la cholémie, en étudiant systématiquement le sérum de 180 sujets sains ou malades, de tous âges : 31, soit 17 p. 100, ont présenté une cholémie appréciable ; 11, soit 6 p. 100, avaient une cholémie assez marquée pour donner la réaction de Gmelin.

La cholémie a toujours été observée chez les sujets atteints d'une affection hépatique, passagère ou définitive, rentrant dans l'un des trois groupes suivants : 1° ictère acholurique ; 2° affections diverses du foie avec ou sans ictère cliniquement appréciable ; 3° maladies s'accompagnant d'une viciation temporaire des fonctions du foie : maladies infectieuses, affections du cœur, des reins, des poumons, etc.

Les recherches de Gilbert et de ses élèves [2] ont montré que la cholémie existe d'une façon constante chez la femme enceinte et chez le nouveau-né. Elle présente son maximum $\left(\frac{1}{6\,350}\right.$ en moyenne$\left.\right)$ dans le sang du nouveau-né ; elle est un peu moins forte dans le sang de la veine ombilicale au niveau du cordon $\left(\frac{1}{10\,000}\right)$ et dans le sang de la mère $\left(\frac{1}{33\,000}\right)$. Les pigments biliaires, produits en excès chez le fœtus, passent donc dans le sang maternel, et il y a une cholémie maternelle d'origine fœtale ; l'excès de pigments biliaires, produits par le foie du nouveau-né, explique la teinte de la peau et la fréquence de l'ictère à cette époque de la vie.

Hayem, puis Gilbert et Lereboullet [3] ont attiré l'attention sur une forme d'ictère spéciale, l'*ictère acholurique*, caractérisé par

[1] GILBERT, LEREBOULLET et STEIN. Recherches expérim. sur la cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né. *Soc. de biologie*, 27 juin 1903.

[2] GILBERT, LEREBOULLET et HERSCHER. *Soc. de biologie*, 15 juin 1901.

[3] GILBERT et LEREBOULLET. *Soc. méd. des hôpitaux*, 2 nov. 1900.

une teinte jaunâtre de la peau, prédominant en certains points du tégument ou généralisée, une présence constante des pigments biliaires vrais ou modifiés dans le sérum et une absence de bile dans les urines. La cholémie est trop légère pour entraîner la cholurie.

Gilbert a surtout insisté sur la persistance de cette variété d'ictère chez certains individus, sur son existence chez plusieurs membres d'une même famille, ce qui en fait un véritable *état constitutionnel*, *familial* et *héréditaire*. Il constitue une sorte de diathèse qui permet de réunir tous les individus qui en sont atteints dans un même groupe, celui de la « famille biliaire ». Habituellement latent, cet ictère acholurique s'accompagne parfois d'hémorragies, de dyspepsie, de neurasthénie. Il est probablement en rapport avec une infection chronique légère des voies biliaires; il favorise l'apparition des diverses affections des voies biliaires.

Cette opinion se rapproche de celle de Glénard, qui désigne sous le nom d'hépatisme la prédisposition que présentent certains individus à être atteints d'affections biliaires et hépatiques; mais elle donne à cette intéressante conception pathologique une base précise, l'existence permanente du pigment biliaire en quantité notable dans le sérum.

L'*ictère des nouveau-nés* est généralement un ictère acholurique, avec présence de pigments biliaires vrais dans le sérum, ainsi que Gilbert l'a constaté et que M. Labbé et Lortat Jacob l'ont observé dans un cas.

Sérum laqué. — Lorsqu'il prend une teinte rouge, par suite de l'hémoglobine qu'il a dissoute, on dit que le sérum est *laqué*. Ce sérum reste transparent; sa coloration varie du rose léger au rouge rubis (Voir pl. VIII).

On en distingue deux variétés :

1° Le sérum laqué *primitif*. Après la coagulation, le sérum qui se forme apparaît d'emblée laqué;

2° Le sérum laqué *secondaire*. Après la coagulation, le sérum apparaît d'abord clair, puis il se colore par dissolution secondaire de l'hémoglobine du caillot; la teinte est d'autant plus rouge qu'on se rapproche plus du caillot.

Il ne paraît pas y avoir de distinction radicale entre ces deux variétés ; la différence tient peut-être, non au degré d'altération du sang, mais à des circonstances accessoires ; ainsi Hayem a vu, dans l'hémoglobinurie paroxystique, le sérum recueilli pendant l'accès apparaître laqué d'emblée en hiver, secondairement en été. L'expérience de Lichtheim qui, plaçant deux échantillons d'un même sang, l'un à l'étuve, l'autre dans une pièce à une température plus basse, a vu, au bout de 24 heures, le premier donner un sérum ambré qui se laque par refroidissement, le second donner un sérum primitivement laqué, parle dans le même sens.

Il ne faut pas confondre le laquage vrai du sérum, correspondant à une hémoglobinémie, avec le laquage accidentel du sérum qui se produit seulement *in vitro* et qui s'observe : quand le sang a été conservé dans une pièce à température élevée (25°), quand il a été recueilli dans des verres à ventouses contenant encore de l'eau, quand il a été agité au moment de la coagulation ou après la séparation du sérum et du caillot, quand il a été mal recueilli, au cours d'une saignée par exemple, enfin quand il a été conservé plusieurs jours et a pu subir déjà un commencement de putréfaction.

La teinte du sérum tient à la dissolution de l'hémoglobine ou de la méthémoglobine, substances qu'il est facile de caractériser par leur couleur et par l'examen spectroscopique. La dissolution de l'hémoglobine ne se produit pas au moment de la coagulation, elle existe déjà dans l'économie, ainsi que le prouve la coïncidence du sérum laqué et de l'hémoglobinurie : il y a hémoglobinémie.

Quand la matière colorante du sang se dissout en quantité très abondante dans le plasma du sang circulant, la peau prend souvent une coloration qui rappelle celle des pigments biliaires : ce sont ces faits qu'on a désignés improprement sous le nom d'ictère hémoglobique et d'ictère méthémoglobique ; les relations qui existent entre l'hémoglobine et les pigments biliaires, nous expliquent qu'il s'agit bien là d'ictère vrai, dû à une production exagérée de bilirubine consécutive à la destruction de l'hémoglobine.

La dissolution de l'hémoglobine dans le sérum s'observe dans diverses conditions :

1° Dans l'hémoglobinurie paroxystique.

Hayem a étudié l'état du sang au moment de l'accès et dans l'intervalle des accès :

Pendant l'accès, le sang laisse sourdre, après sa coagulation, un sérum laqué, d'un rouge cerise foncé. Au moment de l'acmé de la crise, la coagulation se fait rapidement, la transsudation commence bientôt, et le caillot se redissout en peu de temps (après 4 heures).

Quand l'accès est en décroissance, la coagulation est plus lente, la redissolution ne se fait pas spontanément, mais si on agite l'éprouvette, le caillot tombe en déliquescence et se désagrège.

En dehors de l'accès, le sérum est moins coloré, le caillot est normal et persistant;

2° Dans un certain nombre de cas d'hémoglobinurie liés à une hémoglobinémie toxique. Nous avons déjà étudié au chapitre de l'hémolyse les causes capables de produire cette hémoglobinémie; les unes amènent seulement une dissolution de l'hémoglobine dans le plasma, les autres sont capables en outre de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine ; telles sont les intoxications par le nitrite d'amyle, le permanganate de potasse, etc.;

3° Les infections graves, la pneumonie, l'impaludisme, etc., sont capables de provoquer le laquage du sérum ; mais cette altération est jointe à d'autres modifications du sang : la coagulabilité est diminuée, la transsudation du sérum est retardée et irrégulière, la rétraction du caillot est faible et le sérum laqué peu abondant, le caillot se redissout.

4° Rossi a pensé que le purpura pouvait être dû à une hémoglobinémie et à l'extravasation de l'hémoglobine sans issue des globules rouges hors des vaisseaux.

Silbermann, Béna ont constaté en effet dans plusieurs cas de purpura, que les globules rouges avaient une grande tendance à se fragmenter, perdaient facilement leur hémoglobine et avaient des propriétés basophiles très prononcées.

Si ce mécanisme peut être invoqué pour expliquer certains purpuras, il ne s'applique pas à tous les cas : dans les purpuras atténués que nous avons observés, le sérum n'était point laqué.

5° On admet en général que l'ictère grave s'accompagne de laquage du sérum et que cette dissolution globulaire explique les

hémorragies qui font partie du syndrôme. Cependant il n'en est pas toujours ainsi ; dans un cas d'ictère grave mortel avec hémorragies, nous avons vu au contraire la coagulation parfaite, la rétraction du caillot très marquée, et le sérum exsudé très abondant et absolument dépourvu d'hémoglobine ; il faut aussi se souvenir que l'ictère augmente la résistance globulaire et s'oppose par conséquent à la dissolution de l'hémoglobine.

Sérum opalescent. — Au lieu de la transparence ou de l'opalescence à peine appréciable qui existe à l'état normal, le sérum peut présenter un aspect franchement opalescent ; cet aspect est parfois si marqué qu'on a parlé de sérum lactescent ; en réalité, même lorsque le phénomène est très marqué, l'aspect du sérum ne rappelle jamais celui du lait, mais seulement celui du petit lait ; le terme d'opalescent est donc préférable à celui de lactescent.

Examiné par transparence, le sérum opalescent est trouble ; examiné par réflexion sur un fond noir, il apparaît grisâtre et opaque. On peut observer tous les degrés, depuis l'opalescence la plus légère jusqu'au trouble le plus manifeste. Cependant la couleur du sérum n'est jamais azurée et vraiment opaline comme celle du petit lait ; cela tient aux pigments qui donnent au sérum une coloration jaune. L'opalescence ne peut être confondue avec la fluorescence qui n'a rien de commun avec elle.

L'aspect opalescent est dû à une émulsion de *granulations* très fines.

L'examen histologique montre, en général, dans le sérum opalescent, de petits corpuscules ronds ou irréguliers, réfringents, immobiles, de nombre variable, formant parfois de véritables constellations sous le champ du microscope, ayant un diamètre de 1 à 2 μ ou même moins ; ces corpuscules ne se colorent ni par les couleurs d'aniline acides, ni par les couleurs basiques, ni par l'acide osmique. Ils ne contiennent pas de noyaux.

L'émulsion résiste au repos prolongé et à la centrifugation qui ne modifient nullement les caractères du sérum.

Elle disparaît si on vient à filtrer le sérum sur une bougie de porcelaine, ou si on le colle au moyen du fibrinogène.

Traité par l'éther, le sérum opalescent se prend en une gelée pâle, phénomène qui représente une coagulation incomplète et qui est probablement dû à l'alcool que contient l'éther utilisé dans les laboratoires ; par le repos, on obtient un liquide plus clair, qui a perdu sa coloration jaune, mais qui est encore opalescent ; quelquefois l'opalescence a disparu, ce qui ne prouve pas qu'elle était due à de la graisse dissoute par l'éther, mais ce qui tient à un phénomène de collage consécutif à la coagulation.

Les granulations du sérum ne sont pas un produit de formation *in vitro ;* elles existeraient dans le plasma du sang vivant et non coagulé, ainsi que Jousset l'a démontré en recevant le sang dans des solutions salines qui l'empêchent de coaguler et qui permettent, par suite, de séparer par décantation le plasma.

La *nature* des granulations est discutée ;

1° Jousset les regarde comme graisseuses [1].

2° Widal et Sicard [2], Achard, s'appuyant sur le fait qu'elles ne se colorent pas par l'acide osmique et qu'elles ne se dissolvent pas dans l'éther malgré un contact prolongé, les considèrent comme formées de matière albuminoïde, peut-être de fibrine à l'état de semi-précipitation.

L'aspect d'un sérum opalescent est en effet, à part sa coloration, tout à fait analogue à celui du petit lait, dont l'opalescence est due à la caséine en état de semi-précipitation.

Nous pensons que le phénomène n'est pas dû à la fibrine, car celle-ci, lorsqu'elle se précipite, se prend généralement en masse et ne donne pas lieu à des granulations comme celles qu'on voit dans le sérum opalescent. Au contraire, des solutions de globuline sont aptes à donner un aspect analogue, lorsqu'elles commencent à précipiter ; la globuline du sérum n'étant maintenue en solution que

[1] Les raisons chimiques invoquées par Jousset ne sont pas une preuve péremptoire de la nature graisseuse des granulations : en effet, le liquide d'Adam, dont il fait usage, ne dissout pas seulement les graisses, mais certaines matières albuminoïdes ; de sorte que la clarification du sérum par ce procédé n'implique nullement que le trouble était dû à des graisses. En outre, le fait de la dissolution des albuminoïdes par le liquide d'Adam peut fausser l'analyse quantitative des graisses par ce procédé et rend discutables les résultats qui indiquent une plus forte proportion de graisse dans les sérums lactescents (5 à 20 grammes par litre) que dans le sérum ordinaire (3 gr. 6 par litre).

[2] Widal et Sicard. *Soc. méd. des hôpitaux*, 5 nov. 1896.

grâce aux substances salines, il est possible que dans les conditions où le taux de ces subtances diminue dans le sérum, la globuline se précipite et donne lieu à l'aspect opalescent.

Une opalescence marquée du sérum constitue un *fait pathologique ;* s'il y a en effet chez les animaux une lactescence du sérum produite par l'alimentation, il ne paraît pas en être de même pour l'homme.

L'opalescence a été surtout signalée chez les typhiques et les néphritiques. Elle se voit dans la moitié des cas de fièvre typhoïde : elle apparaît dès le premier septenaire, présente son maximum à la période d'état, et persiste quelquefois pendant la convalescence.

Elle est fréquente chez les brightiques. Widal et Sicard l'ont observée au cours des néphrites aiguës, subaiguës ou chroniques, mais principalement dans les cas où le taux de l'albuminurie est élevé. Castaigne, Jousset [1] l'ont vue surtout dans les néphrites aiguës ou les poussées aiguës au cours d'une néphrite chronique ; elle est à son maximum dans la dégénérescence amyloïde. Hayem pense qu'on a exagéré la fréquence du sérum lactescent chez les brightiques et que cet aspect ne s'observe guère que chez 10 à 15 p. 100 de ces malades.

L'opalescence se voit aussi dans la tuberculose aiguë, la pleuro-tuberculose primaire, la tuberculose pulmonaire, la pneumonie, la diphtérie, l'infection charbonneuse, le rhumatisme articulaire aigu, etc.

Elle s'observe encore chez les asystoliques, exceptionnellement chez les sujets atteints de purpura, de leucémie, de goutte aiguë, etc. On l'a vue se produire au cours de certaines infections ou intoxications expérimentales chez les animaux : ainsi, l'injection de benzine, l'inoculation de proteus, de muguet, l'ont fait apparaître. Elle se voit assez souvent chez les chevaux qu'on immunise contre le bacille diphtérique ou le streptocoque.

Nous l'avons vue très fréquemment, dans des conditions extrêmement variées, à des degrès très divers, sans pouvoir en tirer de conclusion pathologique. En somme elle apparaît comme un phéno-

[1] A. Jousset, *Des humeurs opalescentes de l'organisme*. Thèse Paris, 1901.

mène extrêmement banal, qui ne présente aucune signification diagnostique ni pronostique.

§ VI. — **Concentration moléculaire.**

L'étude de la concentration moléculaire du sérum sanguin présente un grand intérêt ; elle fait pénétrer le mécanisme des échanges osmotiques qui paraissent, d'après les travaux récents, jouer un rôle capital dans l'organisme.

Un certain nombre de phénomènes d'absorption, de sécrétion, d'excrétion, et surtout les échanges qui ont lieu incessamment entre le sang et la lymphe interstitielle, entre la lymphe et le contenu des cellules se font suivant les lois de l'osmose. C'est la pression osmotique, en rapport elle-même avec la concentration moléculaire des liquides organiques, qui les dirige.

Pour que les échanges s'effectuent, les liquides de l'organisme ont à traverser les parois cellulaires. Celles-ci se comportent, ainsi que Traube l'avait montré, d'une façon tout à fait particulière à l'égard des solutions salines ; elles peuvent être assimilées à la *paroi semi-perméable* du vase de Pfeffer, qui laisse passer l'eau pure et retient les matières salines : quand deux solutions salines de concentration différente sont séparées par une paroi de ce genre, il s'établit un courant de liquide allant de la solution la moins concentrée vers la plus concentrée ; ce courant ne cesse que quand les deux solutions ont pris une concentration égale. Le liquide est entraîné vers la solution la plus concentrée avec une certaine force, mesurable en atmosphères, qui est désignée sous le nom de *pression* ou *tension osmotique*.

La grandeur de la pression osmotique dépend de la différence entre les concentrations moléculaires des deux solutions séparées par la membrane semi-perméable [1].

Le sang jouant le rôle d'intermédiaire entre le milieu intérieur et

[1] Le type de la membrane semi-perméable est représenté par la paroi du vase de Pfeffer : c'est un vase de pile en porcelaine dégourdie qui est rempli d'une solution de sulfate de cuivre à 3 p. 100 et placé dans une solution de ferrocyanure de potassium au même titre ; les deux solutions se rencontrent dans la paroi poreuse, y donnent un précipité gélatineux de ferrocyanure de cuivre ; cette membrane gélatineuse a la propriété de retenir les matières salines et de ne se laisser traverser que par l'eau ; elle est dite semi-perméable.

le milieu extérieur à l'organisme, il y a un intérêt particulier à connaître sa concentration et à la comparer avec celle des autres humeurs et sécrétions (sérosités, liquide céphalo-rachidien, œdèmes, urines, etc.); on pourra ainsi prévoir le sens des échanges osmotiques.

Mesure de la concentration moléculaire. — 1° Hématocrite. — Hamburger, Köppe ont mesuré la concentration moléculaire à l'aide de l'hématocrite, qui permet d'apprécier le volume des globules rouges. Hamburger a montré que les solutions diluées gonflent les hématies, tandis que les solutions concentrées les ratatinent au contraire. Le volume des globules rouges dans l'hématocrite, pour un sang donné, dépend donc de la concentration de la solution saline dans laquelle ils sont plongés; une solution saline, où les globules rouges présentent le même volume que dans le sérum d'un sujet, a même concentration que ce sérum.

Il suffit donc de mesurer par l'hématocrite le volume des globules rouges plongés dans le sérum; puis de mesurer leur volume dans deux solutions salines à des titres connus: de la comparaison des résultats on peut déduire la concentration du sérum.

Si, par exemple :

Le vol. des hématies dans une sol.	I de sulfate de magnésie	à 0,223 p.1000	est de	51,8 p. 100.
—	II —	à 0,243 p. 1000	—	47,7 p. 100.
—	dans le sang		—	48,8 p. 100.

C'est que la solution I est trop faible et la solution II trop forte. Un calcul très simple montre que la concentration de la solution de sulfate de magnésie dans laquelle les globules auraient le même volume que dans le sérum serait au taux de 0,238 p. 1 000; la concentration du sérum est, par suite, mesurée par celle d'une solution de sulfate de soude à 0,238 p. 1 000.

Cette méthode peut convenir quand on n'a à sa disposition que de très petites quantités de sang; elle a été employée dans ce but par Grube[1], mais elle expose à de grosses erreurs.

2° Cryoscopie. — La cryoscopie (κρυος, froid, σκοπτειν, voir) est la

[1] Grube. *Zeit. f. diät. u. phys. Therapie*, sept. 1902, t. VI, fasc. 6, p. 335.

méthode de choix pour la mesure de la concentration moléculaire. Elle est basée sur l'observation du point de congélation des solutions. Ces principes généraux ont été déduits par Blagden, de Coppet, Raoult, Vant Hoff, etc., des études expérimentales.

Sans faire l'exposé précis et complet de cette méthode, ce qui nous entraînerait dans des développements trop considérables pour ce volume, nous indiquerons cependant les *principes* sur lesquels elle repose, la *technique* de la méthode, et les déductions physiologiques et pathologiques qu'on en a pu tirer.

Principes de la cryoscopie. — Tout corps défini, solidifiable possède un point de solidification constant sur l'échelle du thermomètre. Si on vient à y dissoudre un autre corps solide ou liquide, le point de solidification s'abaisse. Le nouveau point observé porte le nom de point cryoscopique (Δ).

On constate expérimentalement que :

1° Pour une même quantité de dissolvant, l'abaissement de température nécessaire pour la solidification est proportionnel au poids de la substance dissoute.

Ainsi, une solution d'azotate de potasse au titre de 1 p. 100, congèle à — 0°,305 ; une solution du même sel à 3 p. 100 congèle à — 0°,915.

2° L'abaissement de température nécessaire pour la congélation est d'autant plus grand que le poids moléculaire de la substance dissoute est plus petit.

Ainsi, si on dissout dans 100 gr. d'eau 1 gr. d'azotate de potasse, dont le poids moléculaire est 101, la congélation a lieu à — 0°,305; si on dissout dans la même quantité d'eau 1 gr. de chlorure de sodium, dont le poids moléculaire est 58,5, la congélation a lieu à — 0°,600.

3° Si on dissout dans des quantités égales d'un même dissolvant des quantités moléculairement équivalentes de diverses substances — c'est-à-dire des quantités proportionnelles au poids moléculaire de ces substances — l'abaissement du point de congélation, dans les diverses solutions, aura la même valeur. En d'autres termes, ces solutions ayant même concentration moléculaire ont le même point cryoscopique.

Ainsi, si dans 100 gr. d'eau on dissout 11 gr. 9 de bromure de potassium, c'est-à-dire 10 fois moins que le poids moléculaire, ou bien 10 gr. 1 d'azotate de potasse, c'est-à-dire 10 fois moins que le poids moléculaire, le point cryoscopique de chacune des solutions sera sensiblement le même ; il sera — 3°,51 pour l'azotate de potasse et — 3°,5105 pour le bromure de potassium.

Il en résulte que si on prend deux solutions à une concentration quelconque, le rapport de leurs points cryoscopiques fournit un chiffre proportionnel au rapport du nombre de molécules dissoutes dans chacune d'elles.

Dire que deux solutions congèlent à — 1°,30 et à — 1°,50, c'est dire que les nombres de molécules dissoutes dans un même volume des deux solutions sont entre eux comme 130 est à 150.

Ces principes ne s'appliquent pas seulement aux solutions contenant une seule substance ; ils sont encore assez sensiblement vrais si l'on considère les solutions contenant des mélanges de corps. Dans ce cas, l'abaissement de température nécessaire pour la solidification du mélange est égal à la somme des abaissements qu'exigerait la solidification de chacune des substances si elle était dissoute seule (Raoult).

Ce dernier principe permet l'application de la cryoscopie à l'étude de la concentration moléculaire des liquides organiques, qui représentent toujours des solutions complexes.

Les premières applications des lois de l'osmose ont été faites, à la biologie végétale par De Vriès ; à la biologie animale par Hamburger, par Koranyi et par Winter.

Les résultats fournis par la cryoscopie sont différents de ceux donnés par la densimétrie, la première nous renseignant sur le nombre des molécules dissoutes dans un certain volume de dissolvant, et la deuxième sur le poids des substances dissoutes dans le même volume. Ainsi la présence de glycose dans une solution, qui augmente considérablement la densité de cette solution, n'abaisse que légèrement son point cryoscopique Δ. Les sels minéraux, ayant en général un poids moléculaire plus petit que les substances organiques, sont ceux qui influent le plus fortement sur le point cryoscopique.

Technique de la cryoscopie. — L'*appareil* dont on se sert est une modification et une simplification de celui de Raoult [1].

Il se compose des pièces suivantes : une éprouvette dans laquelle plonge un agitateur spiralé en platine ou en nickel et un thermomètre gradué de — 3° à + 3° en cinquantièmes de degrés, assez long pour qu'on puisse encore apprécier des demi-divisions. C'est dans cette éprouvette qu'on place le liquide à congeler, en quantité suffisante pour que la cuvette du thermomètre soit complètement immergée.

L'éprouvette est contenue dans un manchon renfermant une petite quantité d'alcool ou d'eau glycérinée, servant de conducteur entre le réfrigérant et le liquide à congeler.

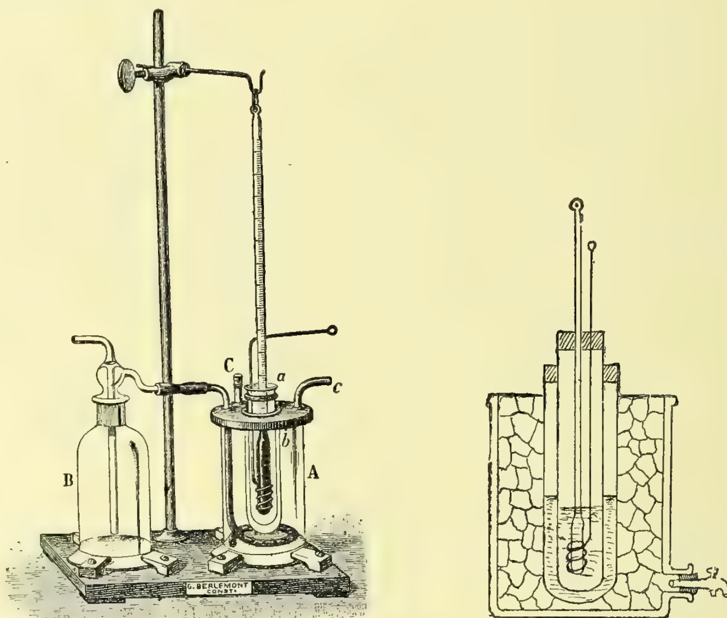


Fig. 97 et Fig. 98. — Types d'appareils servant à la cryoscopie.

Le manchon est plongé lui-même dans un réfrigérateur. C'est une conserve en verre dans laquelle on place un mélange réfrigérant fait d'assises superposées de glace pilée et de sel marin ; à la partie inférieure est une tubulure permettant de faire écouler l'eau de fusion de la glace, qui élèverait la température du mélange réfrigérant.

Ce procédé est le plus simple et le plus employé ; mais on peut aussi utiliser

[1] Claude et Balthazard. *La cryoscopie des urines*, 1901.

la réfrigération produite par l'évaporation de l'éther ou du sulfure de carbone, qui permet de conduire l'opération plus lentement.

Dans un récipient en verre A soigneusement bouché, on introduit de l'éther ou du sulfure de carbone par la tubulure C. Une trompe à eau reliée au tube *c* appelle de l'air qui, après s'être desséché sur de l'acide sulfurique dans le flacon *B*, traverse le liquide contenu dans *A* et produit son évaporation rapide.

Dès le commencement de l'opération, on surveille le thermomètre. La température baisse. Quand elle approche de 0°, on agite le liquide avec l'agitateur en spirale, de façon à obtenir une température uniforme dans toute la masse. Il se produit presque toujours une surfusion. Quand on croit avoir dépassé la température de congélation du liquide, on jette dans ce liquide une parcelle de glace ou un petit fragment du givre qui s'est déposé à l'extérieur de A.

La congélation se produit aussitôt, la colonne de mercure remonte, passe par un maximum, où elle reste stationnaire près d'une demi-minute et redescend ensuite. Le point maximum observé indique le point de congélation Δ du liquide.

Avant chaque opération, il faut inspecter le thermomètre et voir s'il n'est point resté de mercure adhérent dans l'ampoule supérieure ; de temps en temps, il faut aussi vérifier le 0 du thermomètre, en cherchant la température de congélation de l'eau distillée.

On pourrait par ce procédé chercher la concentration moléculaire du plasma sanguin, obtenu en recueillant le sang dans un vase refroidi et laissant les globules se déposer. Mais, ce procédé n'est pas pratique et n'offrirait d'ailleurs aucun avantage, car le sérum, sur lequel on opère ordinairement, a un point cryoscopique qui diffère seulement de 1 à 2 centièmes de degré de celui du sang complet.

La quantité de sérum nécessaire pour la détermination du point cryoscopique est d'au moins 10 cent. cubes. Si l'on n'a pas assez de sérum, il ne faut pas le diluer, puis cryoscoper la dilution et calculer ensuite le Δ du sérum non dilué, car on obtient ainsi un résultat erroné.

On obtient le sérum par des ventouses scarifiées ou par la ponction d'une veine. Le sérum obtenu par ventouses est mêlé d'un peu de lymphe ; comme celle-ci est à l'état normal en très faible quantité et qu'elle possède un point de congélation voisin de celui du sérum, son mélange au sérum n'entraîne pas de grosses erreurs ; il n'en serait plus de même si la région où l'on applique la ventouse était œdématiée. Cependant, d'après Koranyi, le point cryoscopique

du sérum obtenu par ventouses est plus bas de 2 ou 3 centièmes de degré que celui du sérum des saignées.

Pour obtenir des résultats légitimes, il faut prendre, ainsi que l'a montré Achard, de grandes précautions dans l'application des ventouses ; elles doivent être absolument sèches, ainsi que la peau sur laquelle on les applique, car l'eau ou l'alcool restants pourraient dissoudre quelques globules rouges ; elles ne doivent pas être trop chaudes, car il se produirait aussi de cette façon un laquage du sang.

L'erreur produite par la mauvaise application des ventouses peut être considérable. Achard et Laubry ont vu que, chez un épileptique, le sérum bien recueilli congelait à — 0°,56, tandis que le sérum laqué, provenant de ventouses où il était resté une goutte d'alcool, congelait à — 1°,02. Il est fréquent d'obtenir avec des échantillons du sérum d'un même malade, provenant de ventouses appliquées au même moment, mais par des personnes différentes, des écarts de quelques dixièmes de degré dans le point cryoscopique.

Les sérums laqués, ainsi que les sérums troubles, ont un point de congélation abaissé.

La cryoscopie doit être faite dans le sérum à l'état frais, car la putréfaction décompose les matières albuminoïdes complexes en d'autres substances moins complexes, c'est-à-dire qu'elle divise les grosses molécules en d'autres plus petites et plus nombreuses, ce qui augmente la concentration moléculaire du liquide. Achard et Loeper ont vu qu'un sérum, qui à l'état frais congelait à — 0°,56, au bout de quatre jours d'étuve congelait à — 0°,68, et après huit jours à — 0°,74.

Mais il faut une putréfaction assez avancée pour abaisser notablement le point de congélation, et dans la pratique il n'y a pas à tenir un très grand compte de cette cause d'erreur.

Concentration moléculaire du sérum à l'état physiologique. — A l'état normal, le sérum sanguin de l'homme congèle : à — 0°, 56 suivant Dreser, Koranyi et la majorité des auteurs ; à — 0°, 55 suivant Winter ; à — 0°, 56 ou — 0°, 57 suivant Bousquet.

L'abaissement de température nécessaire à la congélation est dû

en grande partie aux matières minérales, et surtout au chlorure de sodium, et ne relève des matières organiques que pour le chiffre — 0,01 à — 0,02.

Le sérum sanguin serait isotonique avec une solution de chlorure de sodium à 0,93 p. 100, constatation importante qui permet de considérer la solution de chlorure de sodium à 0,93 p. 100, — ou à 1 p. 100 après la stérilisation qui a concentré le liquide par évaporation d'une certaine quantité d'eau — comme la solution isotonique normale, le meilleur sérum artificiel pour les injections sous-cutanées, intraveineuses, ou le lavage des séreuses et muqueuses. Une solution moins concentrée, hypotonique par rapport au sérum, produirait des phénomènes d'hématolyse ou de cytolyse et posséderait une véritable osmonocivité.

Le point cryoscopique du sérum n'est pas exactement le même chez tous les individus sains, de sorte qu'on n'est jamais certain, avant d'avoir fait la cryoscopie du sérum, quand on fait une injection de sérum artificiel dans les veines, d'introduire un liquide isotonique ; mais la différence est assez légère pour qu'on n'en tienne point compte à l'état normal.

En outre, chez un même individu, la concentration moléculaire varie aux divers moments de la journée ; elle est plus élevée dans l'état de jeûne.

Elle n'est pas la même pour le sang des divers vaisseaux. Elle est plus élevée dans le sang veineux que dans le sang artériel, plus élevée dans le sang de la veine sus-hépatique que dans le sang de la veine porte, plus élevée dans le sang de l'artère rénale que dans celui de la veine rénale.

La concentration moléculaire du sérum est moindre chez la femme enceinte à terme que chez le fœtus ; Keins a trouvé comme moyenne :

Δ mère	— 0°507
Δ fœtus	— 0°52

et Veit :

Δ mère	— 0°55
Δ fœtus	— 0°579

La concentration moléculaire varie enfin d'une espèce animale à une autre.

Si l'on fait la moyenne des chiffres donnés par les auteurs, ce point cryoscopique Δ serait égal, suivant Bousquet [1] :

Chez le chien, à	0,603
Chez le bœuf, à	0,614
Chez le cheval, à	0,558
Chez le lapin, à	0,59

Winter [2] trouve toujours sensiblement Δ — 0,55 pour le sérum du bœuf, du cheval, du chien, du lapin, du mouton, du porc et pour le sérum antidiphtérique.

Si la concentration moléculaire du milieu intérieur est sensiblement la même pour tous les mammifères, il n'en est plus ainsi quand on considère les espèces animales inférieures. Les êtres qui vivent plongés dans l'eau de mer n'ont pas la même concentration que les animaux terrestres.

Les recherches de Quinton, de Bottazzi, ont montré que les invertébrés marins, fermés anatomiquement au milieu extérieur, lui sont ouverts osmotiquement ; leur hémolymphe a la même concentration que l'eau de mer dans laquelle ils vivent ; il en est de même pour les poissons cartilagineux ; l'indépendance osmotique commence à apparaître chez les téléostéens, dont l'hémolymphe a une concentration qui est la moitié de celle de l'eau de mer ; elle est complète chez les vertébrés supérieurs, vivant dans l'eau de mer et jouissant de la respiration aérienne, qui ont une pression osmotique approximativement égale à celle des animaux terrestres.

Équilibre physiologique. — Si l'on fait abstraction des très minimes variations que nous venons d'indiquer, on voit que la concentration moléculaire du sérum sanguin est remarquablement fixe à l'état normal. Les diverses conditions physiologiques comme l'absorption d'une grande quantité de boissons, la sudation, etc., ne la modifient que d'une façon très légère et très passagère.

Même, quand on cherche à modifier cette concentration d'une façon brutale, en faisant, par exemple, des injections sous-cutanées ou intraveineuses de solutions hypotoniques ou hypertoniques, on

[1] Bousquet. Thèse de Paris, 1899.
[2] Winter. *Arch. de physiologie*, avril 1896.

voit que le trouble apporté dans la concentration du sérum est passager et que la concentration normale se rétablit bientôt. Ainsi, quand on injecte, comme l'a fait Loeper, dans la veine d'un lapin, 40 cent. cubes d'eau distillée, on voit le Δ du sérum, qui était avant l'injection de — 0°,57, tomber dix minutes après à — 0°,44, pour se relever aussitôt, atteindre après une heure — 0°,54 et après trois heures — 0°,56. Quand on injecte au contraire 40 cent. cubes d'une solution hypertonique de chlorure de sodium à 10 p. 100, on voit le Δ du sérum, qui était auparavant de — 0°,54, atteindre après dix minutes — 1°,02, puis après trois heures — 0°,60, et après un jour — 0°,53.

L'équilibre de concentration moléculaire du sérum se rétablit beaucoup plus rapidement que l'équilibre de composition chimique et histologique. Loeper a bien fait remarquer qu'après les injections intraveineuses, hypotoniques ou hypertoniques, le retour de la concentration moléculaire à l'état normal peut être complet au bout de trois heures, alors que l'équilibre chimique et l'équilibre cellulaire sont encore profondément troublés et seulement en voie de restauration. De même, les saignées successives, chez un lapin, ne modifient presque pas la concentration moléculaire du sérum, tandis qu'elles changent considérablement la composition chimique et histologique et entraînent un état d'anémie progressive.

En résumé, de tous les équilibres considérés dans le sang, celui qui subit les modifications les plus superficielles et qui se rétablit le plus vite, est l'équilibre de concentration moléculaire, qui est peut-être le plus nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

Si l'on compare la concentration du sérum à celle des autres humeurs de l'économie, on voit que ces dernières ont un Δ qui se rapproche beaucoup du Δ du sérum, sa valeur étant tantôt légèrement supérieure, tantôt légèrement inférieure à celle du Δ du sérum. Les oscillations de la concentration des sérosités et de la lymphe autour du Δ du sérum nous expliquent les échanges osmotiques qui se font incessamment ; l'équilibre osmotique, constamment détruit est aussi constamment rétabli, et tend vers une valeur limite qui est, ainsi que l'a établi Winter, la tension osmotique du sérum sanguin.

Ainsi il n'y a pas seulement fixité de la concentration du sérum à l'état physiologique, il y a en outre un véritable équilibre de concentration moléculaire des divers points de l'organisme.

L'équilibre osmotique est le résultat des échanges qui se font dans le corps entre les importations et les exportations. Il est réglé, ainsi que l'ont montré Achard et Loeper, par le balancement qui s'établit entre les fonctions des divers émonctoires, les uns, comme le rein, tendant à diminuer la concentration, les autres comme le poumon ou l'appareil sudoripare à l'augmenter.

Connaissant la constitution chimique des humeurs de l'organisme, il est facile de comprendre que l'équilibre de concentration moléculaire résulte surtout de la proportion et de la répartition des substances salines ; les albuminoïdes, n'ayant qu'un faible équivalent osmotique, interviennent à peine dans la concentration ; parmi les sels, c'est le chlorure de sodium qui, grâce à sa solubilité, à sa diffusibilité, à son pouvoir osmotique considérable, à la petitesse de ses molécules, à sa dissociation facile en ses ions, joue le rôle primordial ; il existe en forte proportion dans toutes les sérosités et apparaît comme le sel régulateur par excellence de la pression osmotique.

Concentration moléculaire du sérum à l'état pathologique. — La tension osmotique du sérum, et par suite celle de l'ensemble de l'organisme, est modifiée dans les états pathologiques. Le point cryoscopique Δ varie de — 0°,49 à — 1°,18. Koranyi a montré, le premier, l'intérêt de l'étude de ces modifications.

Le sérum est : tantôt hypotonique, ce qui tient généralement à des phénomènes de dilution sanguine ; tantôt hypertonique, ce qui tient soit à une rétention des principes salins par défaut d'élimination rénale, soit à une gêne de l'hématose.

Le sérum est hypotonique dans les *anémies*, dans les *cachexies*, dans la *tuberculose*, dans les *affections fébriles* qui n'entravent pas considérablement la respiration.

Dans les *maladies infectieuses aiguës*, la concentration moléculaire du sérum subit des variations en divers sens.

Chez les *typhiques*, Kovacz a trouvé un sérum hypotonique

(Δ de — 0,52 à — 0,55) ; Waldvogel[1] avait indiqué une augmentation considérable de la concentration du sérum, mais ses résultats sont erronés ; Rumpel [2], chez 22 typhiques, a trouvé des points cryoscopiques voisins de la normale ; Widal et Lesné [3] ont trouvé le sérum généralement hypotonique et ne l'ont vu devenir hypertonique que dans les cas où existent des lésions rénales ou un état asystolique.

Dans le *paludisme*, Koranyi a trouvé : avant un accès Δ — 0°62, pendant l'accès Δ — 0°59, et après l'accès Δ — 0°58.

Achard et Loeper concluent de leurs recherches sur des typhiques, des pneumoniques, des rhumatisants aigus, des tuberculeux aigus, des sujets atteints d'ictère infectieux, qu'il n'y a pas de relation entre la nature, la durée de la maladie et le degré de la concentration moléculaire du sérum.

La concentration subit, au contraire, des variations en rapport avec l'*évolution* de la maladie : augmentée au début, elle diminue à la période d'état et augmente de nouveau à la période de crise. Ces variations tiennent probablement à la rétention, durant la maladie, des substances salines que l'urine est chargée d'éliminer : au début, par suite de l'insuffisance des fonctions rénales, les chlorures et l'urée s'accumulent dans le sérum, puis le sérum s'en débarrasse en les fixant sur les tissus, et au moment de la crise, ces sels repassent dans le sérum pour être éliminés par les urines.

Le sérum est hypertonique dans les affections qui *entravent les fonctions respiratoires,* par exemple chez les *cardiaques* cyanotiques, et chez certains *pneumoniques*.

Koranyi a constaté l'augmentation de la concentration moléculaire du sérum chez les cardiaques. Achard et Loeper ont vu, chez douze asystoliques, le Δ du sérum compris entre — 0°,57 et — 0°,64.

Dans le cas d'insuffisance respiratoire, l'élévation du Δ étant dûe à l'accumulation d'acide carbonique dans le sang, il suffit de faire passer un courant d'oxygène dans la masse du sang, *in vitro,* pour que le point cryoscopique du sérum revienne à la normale (Kovacz) [4].

[1] WALDVOGEL. *Deut. med. Wochensch.*, 1900, n° 49.
[2] RUMPEL. *München. med. Wochensch.*, 5 février 1901.
[3] WIDAL et LESNÉ. Applications cliniques de la cryoscopie, in *Traité de pathol. génér.*, t. VI.
[4] KOVACZ. *Orvosi Hetilap*, juin 1896.

Il en est de même à la suite des inhalations d'oxygène chez les cardiaques (Koranyi). Dans un cas de cyanose congénitale, l'inhalation de 30 litres d'oxygène a fait tomber le Δ de — 0°,69 à — 0°,66.

Au contraire, dans le cas d'insuffisance rénale, la réoxygénation du sang n'abaisse pas le Δ du sérum.

L'*insuffisance de la dépuration rénale* produit une rétention saline et augmente la concentration du sérum.

Elle peut être due à la congestion rénale des cardiaques, à l'inhibition réflexe qui accompagne les crises douloureuses de la lithiase rénale ou du cancer du rein. Dans un cas de colique néphrétique, Koranyi a vu pendant l'accès Δ — 0°,76 ; quelques jours après Δ — 0°,57.

Dans les néphrites, la concentration moléculaire a donné lieu à des constatations discordantes. Certains auteurs ont vu l'hyperconcentration coïncider avec une élimination rénale insuffisante, et la concentration rester normale lorsque la perméabilité rénale est conservée. Pour Léon Bernard [1], la perméabilité rénale étant conservée au cours des néphrites dites épithéliales chroniques, au moins dans leur première période, la concentration moléculaire du sérum y est toujours normale ou inférieure à la normale ; il en serait ainsi surtout dans la néphrite épithéliale chronique des tuberculeux, où Landouzy et L. Bernard [2] ont rencontré un cas dont le Δ du sérum était de — 0°,45. Au contraire, dans les néphrites dites interstitielles, où la perméabilité rénale est toujours diminuée, la concentration moléculaire du sérum est toujours augmentée. Mais comme cet état d'hyperconcentration peut être réalisé par d'autres conditions, il est indispensable de comparer la concentration du sérum à celle de l'urine. Cette méthode d'étude confrontée avec les autres procédés d'exploration de la perméabilité rénale a donné, entre les mains de L. Bernard [3], des renseignements très intéressants pour la physiologie pathologique des néphrites; mais la conception défendue par cet auteur n'a pas été adoptée par tous.

[1] L. Bernard. *La fonction du rein dans les néphrites chroniques.* Thèse Paris, 1900. — La perméabilité rénale dans les néphrites brightiques, *Revue de Médecine*, nov.-déc. 1903.

[2] Landouzy et L. Bernard. Sur la néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux. *Presse médicale*, 1903.

[3] L. Bernard. *Les méthodes d'exploration de la perméabilité rénale.* 1 vol., coll. Léauté, Paris.

Widal et Lesné ont trouvé dans des néphrites épithéliales des chiffres variant de — 0°,60 à — 0°,65 et même — 1°,07.

Lindemann pense que la concentration du sérum reste normale dans les néphrites sans urémie, mais qu'elle est constamment augmentée dans l'*urémie*. Senator a toujours trouvé un sérum hypertonique chez les urémiques. On a même cité chez ces malades des chiffres cryoscopiques indiquant une concentration moléculaire très élevée, sur lesquels il y a lieu de faire des réserves.

Cependant la concentration moléculaire du sérum n'est pas augmentée dans tous les cas d'urémie. Koranyi a trouvé Δ — 0°,49 chez un urémique ; L. Bernard a cité des chiffres analogues. Achard et Loeper ont vu des urémiques dont le sérum congelait à — 0°,56, — 0°,52, — 0°,51. Widal et Lesné ont vu des urémiques avec un Δ de — 0°,56, — 0°,49.

Dans l'*éclampsie* puerpérale, comparable par beaucoup de points à l'urémie, la concentration du sérum n'est pas toujours augmentée. Achard et Loeper ont trouvé les chiffres de — 0°,56, — 0°,51, — 0°,49, mais Bousquet a vu le Δ varier de — 0°,60 à — 0°,62.

Dans les *néphrites aiguës expérimentales*, Richter et Roth[1] ont observé une augmentation de la concentration moléculaire du sérum. Widal et Lesné, dans les néphrites expérimentales par injection d'acide chromique chez le lapin, ont vu le Δ du sérum varier entre — 0°,60 et — 0°,99. Après une ablation des deux reins, Koranyi a vu le Δ du sérum tomber, chez un lapin, de — 0°,56 à — 0°,61 après trois heures, et à — 0°,73 après sept heures.

La conclusion qui se dégage de tous ces faits c'est que l'augmentation de la concentration du sérum dans les néphrites est surtout fonction de l'imperméabilité rénale.

Kümmel[2] a pensé qu'on pouvait se fonder sur l'augmentation de la concentration du sérum pour reconnaître les altérations rénales et qu'on pouvait tirer de la cryoscopie du sérum des indications ou des contre-indications opératoires ; d'après lui, un sérum ayant un point cryoscopique de — 0°,60 ou au-dessous révélerait des lésions rénales bilatérales et serait une contre indication à la néphrectomie.

[1] Richter et Roth. *Berlin. klin. Wochensch.*, 1899, n°s 30 et 31.
[2] Kümmel. *XIII*e *Congrès international de médecine*, Paris, 1900. Sect. de chirurgie urinaire.

Achard, Widal, L. Bernard pensent que cette interprétation des résultats de la cryoscopie est illégitime.

Le défaut de l'élévation de tension osmotique du sérum n'implique point qu'il n'y ait pas rétention rénale ; en effet, la rétention ne se fait pas seulement dans le sang ; celui-ci se débarrasse très rapidement des substances en excès en les fixant sur les tissus, ainsi que l'ont montré Achard et Loeper ; en outre, l'augmentation du poids des malades atteints de certaines affections rénales prouve qu'il y a rétention d'eau ; celle-ci rétablit l'équilibre osmotique en diluant les sels retenus dans le sang et dans les tissus, et en produisant une hydrémie et une hydropisie.

La concentration moléculaire du sérum est légèrement augmentée dans le *diabète* (Senator [1] Achard et Loeper [2], L. Bernard [3]), ce qui tiendrait à la teneur du sang en sucre ou peut-être à d'autres conditions (acétonémie, faiblesse myocardique, insuffisance rénale).

On a cherché aussi dans la comparaison de la concentration moléculaire du sérum sanguin avec celle des sérosités et exsudats, des renseignements sur la *pathogénie des œdèmes*, des *exsudats pleuraux*, etc.

Suivant Théaulon, Lœb, L. Bernard, les *œdèmes* seraient dus à la différence de concentration entre le sang et la lymphe des tissus : la concentration devenant plus forte dans les tissus, il se fait une exsudation du sérum sanguin.

Mais quand on compare la concentration du sérum sanguin et de la sérosité d'œdème chez les néphrétiques, on voit que les chiffres sont à peu près identiques ; la concentration des œdèmes est tantôt inférieure, tantôt supérieure à celle du sérum ; on ne s'explique donc point la genèse des œdèmes par ce procédé ; au contraire, l'augmentation progressive du poids des malades qui s'œdématient prouve bien, ainsi que nous l'avons dit, que la rétention d'eau, secondaire à la rétention saline, est la cause des œdèmes.

On a cherché, en comparant la concentration du sérum et de la sérosité, à caractériser la période évolutive des *épanchements pleu-*

[1] SENATOR. *Deut. med. Wochensch.*, 18 janvier 1900.
[2] ACHARD. *Nouveaux procédés d'exploration.*, p. 348 (Masson, 1902).
[3] L. BERNARD. La cryoscopie et ses applications cliniques. *Revue de médecine*, 10 fév. 1902.

rétiques. Suivant Castaigne, la période d'augmentation de la pleurésie est caractérisée par la perméabilité pleurale de dehors en dedans et par une différence entre le Δ du sérum et du liquide pleural ; le moment où cessent les phénomènes inflammatoires est caractérisé par la cessation de la perméabilité de dehors en dedans et par l'isotonie du sérum et du liquide pleural. Mais les recherches de Tauszk, de Lesné, de Ravaut, de Hambürger, de Achard et Loeper ont contredit ces conclusions.

Il ne semble pas qu'on puisse expliquer par une différence de concentration entre le sérum et les sérosités l'apparition des épanchements séreux ; pourtant les échanges osmotiques interviennent au moins d'une façon secondaire, dans leur genèse. Achard et Loeper, en introduisant par ingestion ou par injection du sel dans l'organisme des malades atteints d'épanchement pleurétique, ont produit une élévation de la concentration moléculaire, une rétention d'eau et une augmentation de l'épanchement. M. Labbé a vu que l'ingestion de chlorure de sodium, chez un sujet atteint d'ascite cirrhotique, et en état de rétention chlorurée, amenait une augmentation plus rapide du poids du malade.

Diagnostic médico-légal de la mort par submersion. — L'étude comparative du sang contenu dans le cœur gauche et dans le cœur droit peut servir au diagnostic de la mort par submersion. Les mouvements d'inspiration, qui se produisent chez le sujet en train de se noyer, font pénétrer de l'eau dans les poumons et de là dans les veines pulmonaires et le cœur gauche : il en résulte que le sang du cœur gauche présente une densité, une concentration moléculaire [1], un nombre de globules rouges et une quantité d'hémoglobine inférieurs à ceux du sang du cœur droit.

Quand la submersion a eu lieu dans la mer, la dilution du sang par l'eau de mer ayant pour résultat d'augmenter la concentration moléculaire, le point cryoscopique est abaissé pour le sang du ventricule gauche.

Il n'existe pas de différence entre les deux sangs quand le cadavre a été plongé dans l'eau après la mort.

[1] CARRARA. *Arch. per le scienze med.*, XXV, 1.

CHAPITRE II

TOXICITÉ DU SÉRUM

La transfusion du sang d'un animal à un animal d'une autre espèce entraîne fréquemment la mort de l'animal ; c'est là un fait d'observation qui a conduit à la notion de la toxicité du sang. Les phénomènes sont à peu près identiques, comme l'a montré Bouchard[1], que l'on injecte le sang défibriné ou le sérum.

Le sérum d'une espèce animale n'a pas de toxicité propre ; sa toxicité varie selon l'animal récepteur et aussi pour chaque espèce animale, selon le lieu d'inoculation : tissu cellulaire, péritoine, veine, cerveau. C'est ainsi que 6 centim. cubes de sérum de bœuf tuent 1 kilogr. de poulet, tandis que 20 cent. cubes restent sans effet sur le pigeon (Roger)[2] ; que le sérum humain inoculé dans le cerveau se montre très toxique pour le cobaye et l'est à peine pour le lapin. D'une façon générale, le sang des mammifères est très toxique pour certains oiseaux, tandis que, entre animaux d'espèces voisines, l'inoculation du sang ne produit pas d'accidents notables ; on peut injecter sans inconvénient, dit Roger, du sang de lièvre à un lapin, du sang de poule à un pigeon. Le sang d'une espèce animale, inoculé à un animal de même espèce est très peu toxique. Bouchard a vu que le sang de chien injecté au chien n'entraîne pas d'accidents graves à la dose de 30 cent. cubes par kilogr., et que le sang du apin n'est toxique pour le lapin qu'à la dose de 126 cent. cubes.

La nature des manifestations toxiques varie avec l'espèce animale qui fournit le sérum : le sang de la brebis est surtout paralysant pour le lapin, celui du poulet plutôt convulsivant.

La toxicité du sérum est en général étudiée par *inoculation intraveineuse chez le lapin.* Nous rappellerons la technique usuelle et es principaux renseignements qu'elle a apportés ; nous complèterons

[1] Bouchard. *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887

[2] Roger. Toxicité du sérum. *Presse méd.*, 1895, p. 109.

ce chapitre en rapportant sommairement les résultats donnés par une autre méthode : *l'inoculation du sérum dans la substance cérébrale.*

§ I[er]. — Toxicité du sérum introduit par injection intra-veineuse.

Technique. — Pour vérifier le degré de toxicité du sérum, on peut, ou bien rechercher la toxicité vraie en étudiant l'action de doses variées de sérum comme on le fait en toxicologie, ou bien, selon la méthode de Bouchard, étudier la toxicité expérimentale, c'est-à-dire rechercher quelle est la dose de sérum nécessaire pour déterminer la mort de l'animal, en cessant l'injection au moment où l'on constate l'arrêt des mouvements respiratoires. On note soigneusement le poids de l'animal, la quantité de sérum inoculé et par un simple calcul,

$$\frac{N \times 1\,000}{P}$$

on sait quelle est la quantité de sérum nécessaire pour tuer un kilogramme d'animal.

Le sang est recueilli par saignée générale [1] ou par application de ventouses scarifiées ; il est reçu dans un cristallisoir stérilisé et hermétiquement fermé, abandonné 24 heures à l'abri de la lumière et de la chaleur, on décante et l'on injecte. Dumarest a démontré expérimentalement qu'il ne se produit d'atténuation de la toxicité qu'à partir du 4[e] jour après la saignée.

On pourrait encore recueillir le sang dans un vase contenant des perles, le défibriner, puis, centrifuger pour séparer les globules rouges du sérum (les résultats employés par ces deux méthodes ne sont peut-être pas identiques).

Le sérum peut être injecté avec une seringue ou avec un appareil, où la chasse du liquide se fait sous l'influence de l'air comprimé, au moyen de la poire en caoutchouc de l'appareil de Richardson.

Le chauffage préalable du sérum à 39° est inutile ; il importe, par contre, de noter la vitesse avec laquelle est faite l'injection et de faire une pression continue. L. Bernard [2] conseille d'introduire environ 5 cent. cubes à la minute.

L'injection est faite dans la veine marginale de l'oreille.

TOXICITÉ DU SÉRUM NORMAL

Sérum humain. — La toxicité du sérum humain [3], pour le lapin, est variable selon la technique employée ; tandis que Rommo et

[1] La toxicité du sang peut varier selon le point où il a été recueilli. Roger a montré, pour ne citer que cet exemple, que le sang de la veine-porte était deux fois et demie plus toxique que celui de l'artère fémorale.

[2] Léon Bernard. Toxicité du sérum sanguin et de l'urine. *Revue de médecine*, 10 fév. 1900.

[3] La toxicité du sérum humain pour l'homme est très faible : Pellizari, Gilbert et Fournier, au cours de recherches sur les propriétés thérapeutiques du sérum de malades atteints de syphilis ancienne, vis-à-vis de syphilitiques atteints d'accidents primitifs, n'ont même pas obtenu d'érythèmes après l'inoculation du sérum.

Bordoni[1], Massion[2], donnent comme moyenne de dose mortelle, 10 cent. cubes par kilog. d'animal, Castellino[3], Mairet et Bosc[4] donnent un peu plus, 15 à 18 cent. cubes, en moyenne 15. Leclainche et Rémond[5], 23; Charrin[6], 24 à 26 cent. cubes.

Comme le fait remarquer L. Bernard, ces différences sont plus apparentes que réelles, elles tiennent aux techniques différentes employées par les expérimentateurs ; les chiffres de toxicité élevée se rapportant à la toxicité vraie ; les chiffres de toxicité faible à la toxicité expérimentale.

A la suite de l'inoculation au lapin de 10 à 15 cent. cubes de sérum humain, par kilogr., les mouvements respiratoires deviennent plus superficiels et plus fréquents, les pupilles se rétrécissent, puis se dilatent, la démarche devient incertaine, la température s'abaisse, l'animal tombe paralysé et, 4 à 5 minutes après le début de l'injection, succombe après avoir présenté quelques mouvements convulsifs, de l'exorbitisme, fréquemment un écoulement sanguinolent par les narines. Lorsque la mort n'est pas immédiate, il y a miction et miction hématurique.

Si la dose est moins considérable, la survie varie de 15 minutes à 12 heures et la mort survient par paralysie progressive.

Roger, Mairet et Bosc, ont montré que pendant l'opération la température s'élève de un demi degré à un degré.

Sérum de bœuf. — Le sérum de bœuf est plus toxique que celui de l'homme; 8 cent. cubes suffisent à tuer le lapin. Chez l'homme, par contre, le sérum des bovidés peut être employé sans danger à haute dose. M. Béclère a pu, en effet, injecter sans danger jusqu'à 1 650 cent. cubes de sérum de génisse, au cours de ses tentatives sur le traitement de la variole.

Sérum de chien. — Il est moins toxique que celui du bœuf pour le lapin ; Roger a dû injecter 25 à 26 cent. cubes au lapin, par

[1] Rommo et Bordoni. *Rif. med.*, oct. 1889.
[2] Massion. *Toxicité du sérum*, Thèse de Bordeaux, 1893.
[3] Castellino. *Il Morgagni*, janvier-mai, 1895.
[4] Mairet et Bosc. *Soc. de biol.*, juin 1894.
[5] Leclainche et Rémond. *Soc. de biol.*, 23 déc. 1893.
[6] Charrin. Toxicité du sérum, *Soc. de biol.*, décembre 1890.

kilogramme pour déterminer la mort; par contre, il est assez toxique pour l'homme.

Sérum de cheval. — Le sérum de cheval est très peu toxique pour le lapin. Roger et Cadiot ont pu en injecter 40 à 50 gr. par kilogramme sans produire de trouble. Il ne serait toxique qu'à la dose de 324 cent. cubes, d'après Guinard et Dumarest[1].

Cette toxicité est plus marquée pour l'homme, sans être d'ailleurs très intense; l'injection de 10 à 20 cent. cubes de sérum antidiphtérique de cheval, est susceptible de déterminer chez l'homme des exanthèmes et même des éruptions scarlatiniformes, rubéoliformes et surtout urticariennes survenant tardivement et s'accompagnant souvent de fièvre, de troubles gastriques et de douleurs dans les membres. Ces accidents sont dus au sérum et non à l'antitoxine, comme le montrent les recherches de Sevestre[2] et de Bertin[3] qui ont observé les mêmes accidents avec du sérum de cheval *sain*, lors de leurs recherches sur l'action de ce sérum sur les fausses membranes dans les cas d'angine diphtérique[4].

Si tout sérum d'espèce étrangère peut déterminer chez l'homme des accidents toxiques, il semble que le sérum de cheval plus que tout autre soit capable de déterminer des érythèmes et des lésions cutanées. Cette propriété ne se manifesterait pas seulement chez l'homme, mais encore, comme l'ont montré Béclère, Chambon et Ménard[5], même sur les génisses.

La toxicité est d'ailleurs plus ou moins marquée selon la provenance du sérum ; certains sérums d'origine équine sont plus toxiques que d'autres, sans qu'on puisse dire si cette nocivité tient à une particularité persistante et individuelle du cheval ou à des conditions particulières d'alimentation ou de stabulation (Ungauer)[6].

Il ne faut pas oublier non plus la part de l'idiosyncrasie dans l'apparition des érythèmes ; certains individus ayant une prédispo-

[1] Guinard et Dumarest. *Soc. de biol.*, mai 1897 et Dumarest, Thèse de Lyon, 1897,
[2] Sevestre. *Bull. de la Soc. méd.*, 29 mars 1898.
[3] Bertin. *Gazette médicale de Nantes*, n° 4, 1895.
[4] Poix. Thèse de Paris, 1891.
[5] Béclère, Chambon et Ménard. *Ann. Inst. Pasteur*, 1896, 567 à 579,
[6] Ungauer. *Les accidents des sérothérapies*, Thèse de Paris, 1896.

sition toute particulière à présenter sous des influences multiples des érythèmes ou de l'urticaire.

Sérum d'âne. — Ce sérum ne semble pas donner lieu à la production d'érythèmes.

Sérum d'anguille. — Le sérum d'anguille présente, comme l'a montré Mosso [1], une toxicité très élevée; une dose de 0,1 à 0,2 cent. cubes, par kilogramme d'animal, injectée dans la veine du lapin suffit à le tuer; l'animal présente selon la dose de la paralysie ou des convulsions (Camus et Gley) [2].

Atténuation de la toxicité par la chaleur et le vieillissement. — Les substances toxiques des sérums normaux sont détruites par le chauffage à 55° poursuivi pendant une demi-heure.

La toxicité du sérum d'anguille disparaît facilement par le chauffage à 58° pendant un quart heure seulement (Camus et Gley).

Le vieillissement du sérum à la lumière diffuse fait aussi disparaître la toxicité. Le sérum antidiphtérique qui a vieilli dans les flacons, donne moins d'éruption que le sérum fraîchement recueilli (Chantemesse) [3].

TOXICITÉ DU SÉRUM HUMAIN DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Dans certains états pathologiques, surtout lorsque les émonctoires n'assurent plus la dépuration de l'organisme, la toxicité du sérum peut être augmentée et l'on a cherché à tirer de l'étude de cette toxicité des renseignements utiles au point de vue du diagnostic et du pronostic des maladies.

La plupart des auteurs signalent l'augmentation de la toxicité du sérum dans l'éclampsie, dans l'épilepsie. Mais c'est surtout dans les maladies infectieuses et dans les néphrites au cours des états urémiques que la toxicité a été le plus étudiée.

[1] Mosso. Un venin dans le sang des Murenides. *Arch. ital. de Biologie*, X, p. 141-169, 1889.
[2] L. Camus et E. Gley. Action physiologique du sérum d'anguille. *Arch. de pharmacodynamie*, 1899, p. 247.
[3] Chantemesse. Accidents sériques. *Soc. méd. des hôp.*, 17 mai 1901.

Éclampsie puerpérale. — Dans l'éclampsie, Rummo a reconnu que la toxicité du sérum sanguin est considérablement augmentée ; elle s'élève à 3 à 4 cent. cubes par kilogramme d'animal : il y a alternance de phénomènes paralytiques et convulsivants ; l'animal meurt avec des symptômes convulsifs intenses et prolongés.

Tarnier et Chambrelent [1] constatent ce même pouvoir toxique de 4 cent. cubes de sérum chez une éclamptique dont les urines étaient hypotoxiques ; ils établissent d'une façon générale que la toxicité du sérum est en raison inverse de la toxicité des urines. Cette toxicité est d'autant plus forte que la maladie est plus sévère ; ainsi chez les éclamptiques albuminuriques le sérum est encore plus toxique que chez les éclamptiques non albuminuriques. Le sérum de fœtus nés de mères éclamptiques possède une toxicité plus grande que celle du sérum normal.

Massion [2] confirme les expériences précédentes après avoir vérifié que la toxicité du sérum des éclamptiques ne tenait pas à l'état gravide, puisque le sérum des femmes enceintes en bonne santé est à peine plus toxique que celui des femmes à l'état normal.

La recherche de la toxicité du sérum a une grande valeur pronostique : malgré la gravité des symptômes cliniques, le pronostic serait favorable si la toxicité est diminuée ; sévère si elle est augmentée.

Epilepsie. — D'Abundo, Mairet et Vires admettent que le sérum des épileptiques, en dehors des accès, est moins toxique que celui des sujets sains ; Régis et Chevalier-Lavaure, Massini, Cololian [3] considèrent, au contraire, cette toxicité comme réellement accrue, surtout au moment des paroxysmes. Herler n'a constaté aucune modification. Ces observations sont à rapprocher de celles de Dide et Sacquepée [4], Pellegrini [5] qui, étudiant la toxicité du liquide céphalo-rachidien chez les épileptiques, l'ont trouvée très accrue après les paroxysmes et normale dans leurs intervalles.

[1] TARNIER et CHAMBRELENT. Toxicité du sérum sanguin chez les femmes atteintes d'éclampsie puerpérale. *Annales de gynécol. et d'obst.*, nov. 1892.
[2] MASSION. *Toxicité du sérum.* Th. de Bordeaux, 1893.
[3] COLOLIAN. *Arch. de neurol.*, mars 1899, p. 177.
[4] DIDE et SACQUEPÉE. *Soc. de neurol.*, 18 avril 1901.
[5] PELLEGRINI. *Riforma medica*, 4 et 5 juin 1901.

Aliénation mentale. — D'après d'Abundo[1], la toxicité est diminuée dans les cas de dépression et de stupeur, par exemple dans l'idiotie, l'imbécillité, après les accès épileptiques ; elle est augmentée s'il y a excitation, comme dans la manie, la folie pellagreuse ; elle est diminuée dans la lypémanie, mais augmente lorsqu'il y a des périodes d'agitation.

La toxicité est très élevée dans la paralysie générale lors des périodes d'excitation ; elle tombe au-dessous de la normale pendant les périodes de calme. D'après MM. Regis et Chevalier-Lavaure[2], le sérum et l'urine présentent en général des variations en sens inverse : dans les cas d'excitation, l'urine est moins toxique et le sérum l'est plus que normalement; dans les cas de dépression, on observe l'inverse[3].

Néphrites. — Bard et Dumarest avaient cru remarquer que la toxicité du sérum était abaissée dans les néphrites parenchymateuses, élevée dans les néphrites interstitielles.

D'après Léon Bernard, on ne peut établir de règle. Les cas d'hypotoxicité du sérum coïncident avec ceux où la toxicité urinaire est le moins diminuée, où la fonction rénale est le moins altérée ; au contraire, quand le sérum est hypertoxique, les urines sont plutôt hypotoxiques ; mais il n'y a pas de rapport inversement proportionnel entre la toxicité du sérum et celle des urines ; ce fait ne s'observe que dans 4 cas sur 21 seulement.

Dans l'urémie, comme l'a vu Charrin[4] la toxicité du sérum est tantôt augmentée (3 à 4 cent. cubes par kil.), tantôt diminuée ; elle serait plutôt diminuée chez les brightiques en état d'urémie (L. Bernard). D'autre part, il n'existe pas de rapport inverse, comme on l'a soutenu, entre la toxicité du sérum et la toxicité des urines.

Dans l'insuffisance rénale, d'après Roger, l'hypertoxicité du sérum

[1] G. d'Abundo. Action toxique du sang des aliénés, *Rev. sp. difren*, t. XVIII, fasc. 2, 1892. — Revue analytique, in *Arch. de neurologie*, 1893, p. 252.

[2] Régis et Chevalier-Lavaure. Des auto-intoxications dans les maladies mentales. *4e Congrès de méd. mentale de La Rochelle*, 1 à 6 août 1893. — *Archives clin. de Bordeaux*, 1893, nos 10 et 11. — Chevalier-Lavaure. *Des auto-intoxications dans les maladies mentales.* Th. de Bordeaux, 1890.

[3] Roger. Intoxications, p. 812.

[4] Charrin. Toxicité du sérum du sang dans l'urémie. *Arch. de phys.*, janv. 1892.

dépend de certaines matières albuminoïdes néoformées et non des poisons urinaires retenus ; l'hypertoxicité n'en est pas moins certaine. Herter[1], enfin, a montré que chez le chien, au cours de l'urémie expérimentale par ligature des deux uretères, le sérum devenait fortement toxique et convulsivant pour un autre animal de même espèce.

Dans un cas de cirrhose atrophique avec ascite et coma, sans albuminurie ni acétonémie, de même que dans un cas de coma diabétique, observés par Roger, le sérum ne se montra pas plus toxique que le sérum normal.

Dans le coma diabétique, d'après les recherches de Teissier, Devicq et Roques, il semble que la toxicité du sérum puisse être réellement augmentée et que le pouvoir nocif ne tienne pas seulement à l'acidité de celui-ci.

Maladies infectieuses. — Charrin et Roger[2] ont montré que dans la *pneumonie* la toxicité varie suivant les diverses périodes de la maladie ; tandis que la toxicité de l'urine va en diminuant au fur et à mesure que la maladie progresse, pour s'élever au moment de la défervescence et de la crise, la toxicité du sérum suit une marche parallèle ; diminuée pendant la maladie, elle devient considérable lors de la crise urotoxique ; à ce moment il suffit de 1 cent. cube de sérum pour tuer 1 kilog. d'animal.

Dans la *fièvre typhoïde*, la toxicité du sérum, normale pendant la première semaine, devient considérable pendant le deuxième septenaire, pour revenir à la normale pendant le troisième. D'après Rummo et Bordoni, le sérum peut être assez toxique pour tuer 1 kilogr. d'animal à la dose de 1 cc. 5.

Dans la *malaria*, la toxicité du sérum récolté durant l'accès fébrile et pendant l'apyrexie, surtout chez les individus cachectiques, diminue jusqu'à 20 à 25 par kilogr.; l'inoculation détermine chez l'animal une prédominance des phénomènes de dépression sur ceux d'excitation.

Rummo et Bordoni ont étudié le sang d'animaux infectés avec divers microbes, et ont vu qu'il était fort toxique ; ainsi, on peut

[1] Herter. Urémie expérimentale. *Sem. méd.*, 1897, p. 115.
[2] Charrin et Roger. Toxicité du sérum sanguin dans la pneumonie. *Soc. de Biol.*, 1891.

amener la mort chez un lapin auquel on injecte 10 à 15 cent cubes de sérum provenant d'un lapin charbonneux.

Affections cutanées. — Quinquaud [1] a étudié la toxicité du sérum dans les maladies cutanées. Dans toutes les éruptions d'origine rénale, le sérum sanguin tue à la dose de 5 à 6 cent. cubes par kilogr. d'animal.

Dans les affections cutanées qui coïncident avec de l'albuminurie, le sérum est hypertoxique, mais il y a des cas où le sérum est de toxicité normale bien qu'il y ait albuminurie.

Dans toutes les dermatites avec grande exfoliation, on trouve un sérum hypertoxique dans les premières phases de leur évolution.

Dans le pemphigus aigu, dans les érythèmes infectieux, l'hypertoxicité est extrême, tandis que la toxicité est normale ou inférieure à la normale dans certains pemphigus cachectiques.

Dans les eczémas disséminés ou généralisés, le sérum acquiert une grande toxicité. Au moment des poussées, on rencontre un sérum qui tue à la dose de 3 cent. cubes par kilogr., puis la toxicité décroît et pendant l'accalmie il est hypotoxique.

La toxicité du sérum est augmentée dans les cas de *brûlures* (Kianiane) [2].

Après extirpation du corps thyroïde. — La transfusion du sang de chien thyroïdectomisé ne produit rien chez le chien normal, mais amène un tremblement continuel et entraîne rapidement la mort chez un animal dont on vient d'extirper le corps thyroïde. Gley a constaté qu'après la thyroïdectomie le sang n'était pas plus toxique mais acquérait la propriété de produire des contractions fibrillaires absolument caractéristiques.

Après extirpation des capsules surrénales. — Langlois a montré que l'injection de sang d'animal décapsulé déterminait une action curarisante sur les animaux privés de leurs capsules surrénales partiellement ou complètement.

[1] Quinquaud. *Soc. de dermat. et de syphiligraphie*, 18 mai 1803. — *Revue génér. de clin. et de thérap.*, n° 21, 1893.

[2] Kianiane. De la cause de la mort à la suite des brûlures étendues de la peau. *Arch. de méd. exp.*, 1894, p. 731.

§ II. — Toxicité du sérum introduit par inoculation intra-cérébrale.

Roux et Borrel ont montré que certains alcaloïdes et certaines toxines produisaient des effets variables, suivant qu'on les injectait comparativement dans le courant sanguin ou dans la substance cérébrale. Widal, Sicard et Lesné [1] ont recherché le degré de toxicité pour la substance cérébrale du sérum et des urines à l'état normal et à l'état pathologique; ces faits ont été réunis dans la thèse de Lesné [2]. Nous rappellerons celles de ces recherches qui ont trait à la toxicité du sérum.

Technique. — Au moyen d'un foret on pratique un petit trou dans les os du crâne, un curseur limite la pénétration et évite la blessure de la dure-mère; avec la pointe d'un bistouri servant de foret on peut encore déterminer un trou suffisant pour y introduire l'aiguille à injection. Le trou doit être fait au niveau de la partie moyenne de la suture longitudinale, un peu en avant de la ligne bi-auriculaire, à quelques millimètres de la ligne médiane pour éviter la blessure du sinus.

L'aiguille est enfoncée en pleine substance cérébrale à une profondeur de 1 demi centimètre. Le liquide est injecté doucement. L'inoculation peut être faite au lapin ou au cobaye. C'est ce dernier animal qui a été employé par Lesné, qui choisissait des cobayes de 500 gr. — Le lapin, en effet, semble être très résistant.

L'inoculation intra-cérébrale en elle-même est inoffensive.

L'inoculation d'eau stérilisée ou de sérum physiologique, par fraction de 1/4 de cent. cube tous les quarts d'heure, ne détermine aucun trouble; Lesné a pu injecter ainsi 1/2 cent. cube de liquide. L'étude de la toxicité comprend la recherche de la dose mortelle et de la dose minima produisant des accidents; la rapidité de production des convulsions et leur intensité sont en rapport direct avec la toxicité.

Le sérum d'homme normal est toujours convulsivant pour le cobaye à la dose de 1/4 de cent. cube; à cette dose il tue l'animal

[1] Widal, Sicard et Lesné. Toxicité de quelques humeurs de l'organisme inoculées dans la substance cérébrale. *Soc. de biol.*, juillet 1898.

[2] Lesné. *Toxicité de quelques humeurs de l'organisme.* Thèse Paris, 1899, Steinheil, édit.

3 fois sur 12 ; à la dose de 1/10 de cent. cube, une fois sur 12, un sérum normal (l'individu était migraineux), a tué le cobaye. A ces doses il est inoffensif pour le lapin.

D'après Lesné, le sérum d'épileptique est plus toxique pour le cerveau de cobaye que le sérum normal ; il en est de même du sérum de malades atteints quotidiennement de grandes crises convulsives d'hystérie. Dans un cas de chorée chronique, de tétanie, le sérum s'est montré aussi plus toxique que le sérum d'individu sain. La toxicité n'était pas modifiée, par contre, chez deux malades atteints de goître exophtalmique et chez un autre atteint de paralysie agitante. Le sérum d'un malade recueilli au moment d'une colique saturnine et d'un autre qui prenait par jour 0,60 à 0,80 centigr. de morphine s'est montré très convulsivant et très toxique.

Le sérum de deux malades atteints de cancer de l'estomac, d'un malade atteint de cirrhose, ne s'est pas montré plus toxique que celui d'un individu sain.

Le sérum de quatre diabétiques a semblé déterminer un état de somnolence et de coma très spécial ; dans un cas ou il provenait d'un diabétique en imminence de coma, le sérum a tué le cobaye à la dose de 1/8 de cent. cube, et a déterminé de la somnolence à la dose de 1/20 ; la maladie s'étant améliorée, le sérum ne devint plus toxique qu'au 1/6e de cent. cube, puis au 1/4 de cent. cube.

Le sérum d'un goutteux s'est montré convulsivant et très toxique.

Dans les infections aiguës, la toxicité est en général très augmentée. Par contre, le sérum des éclamptiques et celui des urémiques, qui sont souvent très toxiques par injection intra-veineuse, se sont montrés très peu toxiques pour le cobaye par inoculation intra-cérébrale.

Les sérums d'animaux ont à peu près la même toxicité relative lorsqu'on les injecte dans les veines et dans le cerveau, le sérum de cheval est très peu toxique, le sérum d'anguille tue le cobaye après inoculation de 1/2 000 cent. cubes, alors qu'il est toxique à la dose de 0,05 par kilog. en injection intra-veineuse.

La toxicité d'un sérum pour l'animal ne saurait d'ailleurs être comparée à la toxicité pour l'homme ; puisqu'on voit que l'inoculation de sérum très toxique pour le cobaye est inoffensive pour le lapin : Widal, Sicard et Lesné, ont montré que, si le sérum des

brightiques n'était pas toxique pour la cellule cérébrale du lapin, c'était parce que cette cellule n'était pas sensible aux poisons humains, ils ont déterminé des lésions expérimentales du rein chez le cobaye et ont vu, dans ce cas, le sérum de l'animal atteint de néphrite devenir toxique pour la cellule cérébrale du cobaye.

§ III. — Complexité des causes de la toxicité du sérum.

La méthode de vérification de la toxicité du sérum par injection intra-veineuse a été l'objet de nombreuses critiques. On a dit que la mort de l'animal n'était pas due au pouvoir toxique du sérum, mais à son pouvoir coagulant (Hayem) ; on sait, en effet, que le sérum du sang contient un ferment coagulant très actif et l'on observe souvent à la suite de l'inoculation du sérum d'une espèce animale à une autre espèce, soit des coagulations en masses occupant le cœur droit, soit des petits foyers d'apoplexie pulmonaire et de petits thrombus dans les capillaires (Hayem).

Le fait même des propriétés coagulantes du sérum n'est pas niable, mais il n'est pas exact de dire que la toxicité du sérum soit due exclusivement à cette action. La coagulation est loin d'être constante et la mort peut survenir sans qu'on trouve de caillots à l'autopsie (Léon Bernard).

Il suffit de rappeler enfin que, comme l'a montré Gley, le sérum d'anguille qui est extrêmement toxique pour le lapin, loin de déterminer des coagulations empêche, au contraire, la coagulation du sang de ce dernier animal.

On peut, d'autre part, comme l'ont montré Mairet et Bosc, séparer les diverses propriétés du sérum, en lui faisant subir certaines manipulations.

L'adjonction de 0,50 cent. de chlorure de sodium à 50 à 60 gr. de sérum enlève à celui-ci ses propriétés coagulantes, tout en lui laissant ses propriétés toxiques.

Le chauffage du sérum à 52°-53°, pendant trois quarts d'heure, supprime aussi la propriété coagulante, tout en laissant persister la propriété toxique. Celle-ci ne disparaît que si l'on chauffe le sérum à 57°.

L'action de l'alcool ne permet pas de séparer les propriétés coagulantes des propriétés toxiques, il semble, en effet, que le précipité qui se produit, renferme tous les principes actifs et que l'extrait alcoolique soit sans action toxique.

La toxicité du sérum a été attribuée à ses propriétés hémolytiques ; la toxicité du sérum d'anguille tient, en effet, en partie au pouvoir hémolytique de ce sérum et la résistance de certains animaux, tels que le hérisson, aux inoculations de ce sérum, tient précisément en partie à la résistance de leurs globules rouges vis-à-vis de ce sérum.

Parmi les divers sérums normaux, comme l'ont montré Carré et Vallée [1], les plus hémolytiques pour les globules rouges de cobaye, sont en même temps les plus toxiques pour l'animal; ainsi, le sérum de bœuf très toxique pour le cobaye est très hémolytique ; le sérum de cheval très peu toxique n'est pas hémolytique ; il y a un parallélisme assez étroit entre les deux propriétés pour qu'on puisse prévoir la toxicité d'un sérum par la seule mesure de sa puissance hémolytique. Si on épuise les propriétés hémolytiques d'un sérum en le saturant d'hématies sensibles, on lui fait perdre en même temps son pouvoir toxique. On ne peut cependant attribuer exclusivement la toxicité d'un sérum à ses propriétés hémolytiques, si grand que soit le rôle de celles-ci dans le mécanisme des accidents. Ainsi, pour le sérum d'anguille on peut rencontrer certains échantillons assez toxiques et qui, pourtant, ne possèdent qu'un très faible pouvoir hémolytique ; par contre, on n'a jamais rencontré de sérums normalement globulicides qui ne fussent pas en même temps toxiques. Le sérum de bœuf, filtré sur filtre Chamberland, perd, comme l'a montré Rummo [2], son pouvoir toxique, tandis qu'il conserve sa propriété de dissoudre les hématies du lapin.

Le sérum chauffé à 55° conserve enfin une partie de ses propriétés toxiques, malgré la perte de son pouvoir hémolytique.

La toxicité du sérum est un phénomène très complexe ; elle tient aux multiples ferments qui se trouvent dans tout sérum et qui agissent d'autant plus activement, semble-t-il, qu'ils sont introduits

[1] Carré et Vallée. Sur les substances toxiques des sérums normaux. *Soc. de Biol.*, 1er fév. 1901.

[2] Rummo. *Congrès de Paris*, 1900. Section de pathologie générale.

dans la circulation d'un animal plus éloigné dans l'échelle zoologique de l'espèce animale à laquelle appartient celui qui a fourni le sérum. Mais il y a une toxicité propre, indépendante de l'espèce, comme le prouve la toxicité extrême du sérum d'anguille et même peut-être aussi une toxicité individuelle, plus ou moins marquée.

Il faut aussi tenir compte, quand on étudie la toxicité du sérum, de la sensibilité individuelle de l'animal récepteur; les animaux auxquels nous faisons l'inoculation ne doivent pas être considérés comme un réactif banal, n'ayant aucune individualité ; leur plus ou moins grande résistance individuelle est indépendante de la taille et du poids et cette quote-part personnelle de susceptibilité, pour moins considérable que dans l'espèce humaine, reste cependant dans l'expérience comme une source d'erreur extrêmement importante.

CHAPITRE III

PROPRIÉTÉS PRÉVENTIVES ET ANTITOXIQUES DU SÉRUM[1]

Les études, en apparence purement spéculatives, entreprises dans le but d'éclairer le mécanisme de l'immunité naturelle ou acquise contre les bactéries ; en particulier, les discussions qui se sont élevées entre les partisans de la théorie bactéricide des humeurs, représentés par Buchner et par Bouchard et ses élèves, et la théorie de la phagocytose édifiée par Metchnikoff, ont abouti à la découverte de nombreuses propriétés du sérum, dont le diagnostic médical et la thérapeutique ont singulièrement profité.

Il n'entre pas dans le cadre de ce livre d'étudier les propriétés préventives et thérapeutiques du sérum ; nous ne ferons que les rappeler. Nous étudierons, par contre, en détail, les autres propriétés : les propriétés bactéricides, cytolytiques, agglutinantes, précipitantes, etc., qui trouvent leur application en hématologie clinique.

Certains animaux sont normalement réfractaires à l'introduction dans leur organisme de certains microbes ou de certains poisons. On a pensé que cette immunité pouvait tenir aux propriétés spéciales de leurs humeurs : à la présence dans leur sérum de propriétés préventives antimicrobiennes ou de pouvoir antitoxique.

Le point de départ de ces recherches a été l'expérience de Richet et Héricourt[2], sur les propriétés préventives du sang défibriné de chien, vis-à-vis du lapin inoculé avec le staphylococcus pyosepticus. Le chien est réfractaire à ce microbe ; son sang inoculé au lapin, exerce une influence préventive vis-à-vis du staphylococcus.

La présence dans le sérum d'un animal, de propriétés préventives, vis-à-vis d'un microbe, n'est qu'exceptionnellement en rapport avec

[1] Pour la rédaction de ce chapitre et des suivants, nous avons fait de nombreux emprunts au livre de Metchnikoff : *L'immunité dans les maladies infectieuses* (1900, Masson, édit.) et à celui de Nicolle : *Eléments de microbiologie générale* (1901, Doin, édit.).

[2] Richet et Héricourt. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1888, t. CXVII, p. 750.

le fait que l'animal possède une immunité naturelle contre ce microbe et l'expérience de Richet et Héricourt n'est pas susceptible de généralisation.

Une autre expérience rapportée par ces mêmes expérimentateurs a, par contre, une portée beaucoup plus générale : le sang défibriné de chien, qui a été préalablement soumis à des inoculations du staphylococcus pyosepticus, a des propriétés vaccinales très marquées lorsqu'on l'injecte à des lapins, en même temps que ce staphylocoque. C'est là un exemple concluant du pouvoir préventif vis-à-vis d'un microbe donné, du sérum des animaux vaccinés contre ce microbe.

Les recherches de Behring et Kitasato[1] ont apporté cette autre notion capitale : l'inoculation de toxine tétanique ou diphtérique au cheval, détermine l'apparition de propriétés antitoxiques dans le sérum de cet animal. La présence de ces propriétés fait que ce sérum inoculé à des animaux sains, leur permet de résister à l'intoxication par le poison diphtérique ou tétanique. La démonstration du pouvoir antitoxique du sérum des animaux vaccinés contre une toxine, était ainsi donnée.

Nous allons rapidement passer en revue ces diverses propriétés préventives et antitoxiques du sérum, en les étudiant : 1° chez les animaux sains ; 2° chez les animaux vaccinés.

§ Ier. — Propriétés préventives du sérum des animaux vis-à-vis des microbes.

Sérum des animaux sains. — Le sérum d'un certain nombre d'individus sains possède des propriétés préventives vis-à-vis de certaines bactéries pathogènes, c'est-à-dire qu'il est capable, lorsqu'on l'inocule à un animal, de le prémunir momentanément contre une infection mortelle pour un animal témoin.

Le sérum de l'homme a des propriétés préventives vis-à-vis du vibrion cholérique (Klemperer, Metchnikoff), il a la même action, mais très atténuée vis-à-vis du bacille de la fièvre typhoïde.

[1] Behring et Kitasato. *Deutsche med. Woch.*, 1890, n° 49.

Cette propriété préventive n'est pas en rapport avec l'existence chez l'animal d'une immunité naturelle ; les individus dont le sérum prémunit les animaux vis-à-vis du vibrion cholérique sont en effet susceptibles de prendre le choléra.

L'action préventive du sérum des animaux normaux ne se manifeste en général que si on inocule des doses relativement importantes de sérum et n'a jamais l'intensité de celle qui se développe après l'inoculation des microbes.

Sérum des animaux vaccinés. — L'inoculation répétée de microbes à un animal à dose insuffisante pour le tuer, détermine en général l'apparition dans le sérum de propriétés préventives.

Ces propriétés préventives ne sont pas en rapport absolu avec le degré d'immunité de l'animal et l'on peut observer ce fait, en apparence paradoxal, d'animaux qui, à la suite d'inoculations microbiennes, fournissent un sérum doué de propriétés préventives énergiques contre le microbe, lorsqu'on l'injecte à d'autres animaux et qui sont cependant susceptibles de succomber à l'inoculation d'une nouvelle dose relativement faible de virus.

Par contre, l'animal peut acquérir par l'inoculation une immunité très solide et cependant ne posséder qu'un sérum à faible propriété préventive ; ainsi les animaux vaccinés contre le charbon n'ont pas ou n'ont que peu de sérum préventif. On peut même observer le fait suivant : on vaccine deux animaux semblables de même espèce, et l'on voit que seul l'un des deux donne un sérum protecteur.

Le sérum des animaux, préparés contre une espèce microbienne, est sans action contre les toxines sécrétées par ce microbe, comme l'ont montré les recherches de Metchnikoff, Roux et Salimbeni à propos du vibrion cholérique. D'après Behring, il semble même que, dans certains cas, des animaux vaccinés contre les microbes, soient plus sensibles à l'action des toxines microbiennes correspondantes que les animaux neufs.

Les sérums antimicrobiens n'agissent donc pas par leurs propriétés antitoxiques ; on a supposé qu'ils agissaient surtout par leurs propriétés bactéricides ; nous verrons dans la suite que le plus souvent les sérums des animaux vaccinés sont dépourvus de ce pouvoir et

que, tandis que la propriété préventive persiste dans le sérum, malgré le chauffage à 55°, la propriété bactéricide disparaît dans les mêmes conditions. On admet volontiers aujourd'hui que ces sérums agissent surtout en stimulant l'action des leucocytes. Ce sont des *stimulines*, selon l'expression de Metchnikoff.

§ II. — Propriétés antitoxiques.

Sérum des animaux sains. — Le sérum de quelques animaux sains peut jouir de propriétés antitoxiques vis-à-vis de certains poisons microbiens. C'est ainsi que le sérum de cheval et de cobaye exercent un pouvoir antivenimeux ; que le sérum sanguin de chèvre est capable d'empêcher l'empoisonnement mortel par la toxine cholérique (Pfeiffer). Cette propriété antitoxique du sérum vis-à-vis d'un poison, ne marche qu'exceptionnellement de pair avec l'immunité naturelle de l'animal contre ce poison; il en est ainsi pour le hérisson; cet animal est réfractaire au venin de vipère, son sérum est antivenimeux.

Sérum des animaux vaccinés. — Le sérum des animaux vaccinés contre un microbe alors même qu'il possède des propriétés préventives antibactériennes n'est pas de ce fait antitoxique (Metchnikoff, Roux et Salimbéni). Pour que le sérum devienne antitoxique, il faut que l'animal ait reçu de la toxine, soit des petites doses répétées de toxines microbiennes, soit des toxines atténuées.

Le sérum d'un animal vacciné contre une toxine a, par contre, un pouvoir préventif contre le microbe même. Cette anomalie apparente tient au fait que le sérum antitoxique protégeant l'animal contre les sécrétions toxiques des bactéries, les microbes devenus inoffensifs ne tardent pas à être rapidement détruits dans l'organisme.

Le sérum des animaux vaccinés contre la toxine possède des propriétés antitoxiques préventives et curatives, c'est-à-dire qu'inoculé avant ou après la toxine, il en neutralise les effets. Certains sérums, tels que le sérum antitétanique, présentent plus le pouvoir préventif que le curatif, d'autres inversement.

Mode d'action des sérums antitoxiques. — Les bactériologistes ne s'entendent pas sur le mode d'action des sérums antitoxiques. Pour

Behring, le sérum antitoxique serait capable de neutraliser chimiquement la toxine diphtérique, de sorte que le mélange deviendrait neutre et sans action. Buchner a montré que ce fait n'est pas exact, puisqu'un mélange de toxine et d'antitoxine tétanique, en apparence neutre, ne peut être considéré comme tel que vis-à-vis d'une espèce animale, par exemple pour la souris, et reste, au contraire, toxique pour une autre espèce animale plus sensible, par exemple pour le cobaye. Il n'y aurait point de combinaison, mais simplement coexistence dans le sérum du poison et du contre-poison.

Pour Roux, il ne saurait être aussi question de mélange neutre, puisque le mélange de sérum et d'antitoxine, inoffensif pour les cobayes sains, fait périr cependant les cobayes débilités, et que, d'autre part, comme il l'a vu avec Calmette, si l'on chauffe vers 80° un mélange neutre de venin et d'antivenin, on arrive à détruire l'antitoxine sans modifier la toxine, ce qui prouve qu'elles n'étaient pas combinées.

D'après Metchnikoff, le sérum agirait non en neutralisant la toxine, mais en stimulant les moyens de défense de l'organisme de façon à permettre aux leucocytes de mieux détruire la toxine ; ce ne serait pas une action chimique, mais une action biologique.

Ehrlich, dont nous donnerons plus tard la théorie en détail, considère cependant qu'il y a une véritable combinaison chimique répondant à la loi des doses multiples ; une véritable neutralisation due à l'union de l'antitoxine et du groupement haptophore de la toxine.

§ III. — **Propriétés du sérum des animaux accoutumés aux poisons.**

C'est un fait bien connu que l'organisme de l'homme ou de l'animal s'habitue aux poisons, accoutumance à la morphine, à la cocaïne, à l'arsenic, à l'alcool, etc.

On s'est demandé si le sérum de l'homme et des animaux ainsi accoutumés et pour ainsi dire vaccinés contre ces poisons, n'avait pas des propriétés préventives et curatives.

Pour les alcaloïdes et les glycosides, ces propriétés seraient complètement absentes, d'après Ehrlich : le sérum de morphinomane n'a aucune propriété antitoxique vis-à-vis de la morphine. Il en

serait probablement de même pour les substances organiques telles que l'urée, la cystine, la xanthine, etc. (expériences de Bouchard et de ses élèves).

Pour les poisons minéraux, par contre, les expériences de Besredka [1] sur le trisulfure d'arsenic et l'acide arsénieux, semblent démontrer que les animaux qui, par inoculations de doses progressives, arrivent à supporter des doses plusieurs fois mortelles, ont un sérum doué de propriétés préventives et antitoxiques.

[1] BESREDKA. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, t. XIII, p. 465.

CHAPITRE IV

PROPRIÉTÉS BACTÉRICIDES DU SÉRUM

Sérum des animaux sains. — C'est un fait d'observation, qu'*in vivo*, le sang est pour les bactéries un milieu assez inhospitalier (Roger), sans parler de l'action mécanique qui entraîne les microbes dans les capillaires viscéraux à circulation ralentie, ceux-ci ont à compter avec l'action des phagocytes et avec les propriétés bactéricides des humeurs.

In vitro, comme l'ont montré Grohmann et Fodor[1], puis Flugge[2] et ses élèves, Nuttal[3] et Nissent, le sang atténue la vitalité des microbes qu'on y ensemence, en particulier celle de la bactéridie charbonneuse. Le sérum du rat blanc détermine même une véritable dissolution des bactéridies, introduites dans sa masse.

Le sérum du lapin et le sérum du cheval ont aussi des propriétés bactéricides très marquées vis-à-vis du bacille d'Eberth et du vibrion cholérique, comme l'a montré Buchner[4].

Le pouvoir bactéricide du sérum, pas plus que la propriété préventive ou antitoxique, n'est l'apanage du sérum des animaux réfractaires, comme on l'avait cru tout d'abord ; si le rat blanc, animal relativement réfractaire au charbon, a bien un sérum bactéricide, comme l'ont montré Nuttal, Behring, Metchnikoff et Roux, Sawschenko, le lapin si sensible cependant à l'infection par le bacillus anthracis, a également un sérum doué de propriétés bactéricides.

Le sérum d'un animal réfractaire à une espèce bactérienne peut, d'autre part, ne posséder aucune propriété bactéricide et fournir au microbe qu'on y ensemence un excellent terrain de culture (Behring et Nissen)[5].

[1] Fodor. *Deutsche medicin. Wochens.*, 1886, p. 517 ; 1887, p. 745.
[2] Flugge. *Zeitsch. f. Hygiene*, 1888, t. IV, p. 208.
[3] Nuttal. *Zeitsch. f. Hygiene*, 1888, t. IV, p. 353.
[4] Buchner. *Arch. f. Hyg.*, 1890, t. X. *Centralbl. f. Bakt.*, 1889 et 1890.
[5] Behring et Nissen. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1890, t. VIII, p. 412.

La propriété bactéricide des sérums normaux vis-à-vis de certaines bactéries, comme la propriété toxique (sérum d'anguille), est une véritable qualité individuelle du sérum ; ainsi, les sérums du cobaye et du chien se montrent inactifs vis-à-vis de la bactéridie, le sérum du pigeon peu nuisible, le sérum du rat et du cheval très dissolvants. On ne peut, dans l'état actuel de la science, déterminer la loi qui préside à l'apparition de cette propriété dans certains sérums.

Le pouvoir bactéricide du sérum se manifeste d'une façon variée, certains microbes sont tués sans changement de forme, d'autres sont transformés en granules, d'autres enfin, subissent une véritable dissolution — c'est ainsi que le sérum du rat blanc jouit de la propriété de dissoudre la bactéridie charbonneuse : en observant le mélange de sérum et de bacilles maintenu à 37°, on constate après 10 à 15 minutes, que les bactéridies ont augmenté de volume et sont devenues granuleuses ; après une heure, il n'existe plus que des grains libres ; après 24 heures, le microscope ne révèle plus aucune forme visible.

Propriétés bactéricides du sérum des animaux inoculés avec des bactéries. — La propriété bactéricidese développe, d'autre part, dans le sérum des animaux, à la suite de l'inoculation préalable de certaines espèces microbiennes. Le sérum de cobaye ne manifeste pas à l'état normal d'action bactéricide vis-à-vis du vibrion cholérique ; il acquiert au contraire cette propriété si l'animal a été soumis à l'inoculation préalable de vibrions cholériques, autrement dit s'il a été vacciné contre ce vibrion.

Behring et Nissen ont pensé qu'il s'agissait là d'une loi générale applicable à tous les cas. L'observation contredit cette généralisation ; le sérum des animaux immunisés contre la bactéridie charbonneuse, le pneumocoque, le streptocoque, le bacille du Hog-choléra ne jouit d'aucune propriété microbicide vis-à-vis du microbe pathogène correspondant. Isaeff a montré, pour le pneumocoque en particulier, que les propriétés bactéricides qu'on avait attribuées au sérum des lapins vaccinés contre ce microbe n'étaient qu'apparentes ; le pneumocoque qui a poussé dans le sérum des animaux vaccinés n'est pas atténué dans sa virulence, comme semblerait le démontrer l'absence de toute action pathogène déterminée par l'inoculation de la culture

au lapin; c'est le sérum de lapin vacciné qu'on inocule en même temps que le microbe qui a en réalité des propriétés préventives qui masquent l'action pathogène du microbe ; il suffit, en effet, de centrifuger le microbe et de l'inoculer débarrassé du sérum protecteur pour lui voir reprendre son pouvoir pathogène.

Phénomènes de Pfeiffer. — L'étude du mode d'action du sérum des animaux vaccinés contre le vibrion cholérique a conduit Pfeiffer à la découverte d'un phénomène très intéressant connu sous le nom de « phénomène de Pfeiffer », *la transformation en granules.*

Les vibrions inoculés dans le péritoine d'un cobaye vacciné contre le vibrion cholérique perdent leur mobilité, et au bout de quelques minutes se transforment en granules. Il est facile de se rendre compte du phénomène en faisant avec une pipette effilée des prélèvements successifs de sérosité péritonéale.

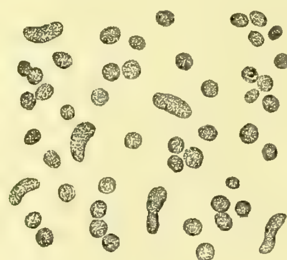


Fig. 99. — Transformation en granules des vibrions cholériques.

Le phénomène peut être encore perçu, si au lieu d'inoculer des vibrions à un cobaye vacciné, on injecte dans le péritoine d'un cobaye neuf, à la fois des vibrions et du sérum d'un animal préalablement vacciné contre le vibrion cholérique (choléra-sérum).

La propriété bactéricide du choléra-sérum se manifeste enfin aussi *in vitro*, comme l'a montré Bordet puisqu'il suffit de mélanger les vibrions cholériques et le choléra-sérum, pour assister à l'immobilisation des vibrions et à leur transformation en granules. Nous verrons dans la suite que dans ces conditions se manifeste une autre propriété, la propriété agglutinante.

Le phénomène de Pfeiffer n'a pu être observé que pour le vibrion cholérique, l'inoculation du bacille d'Eberth dans le péritoine du cobaye vacciné contre ce microbe, en détermine seulement l'immobilisation et l'agglutination. L'inoculation de bactéries dans l'organisme d'un animal ne développe en réalité qu'exceptionnellement un pouvoir bactéricide du sérum appréciable *in vitro*, contrairement à ce que nous observerons lors de l'inoculation de cellules animales à un animal d'une autre espèce.

CHAPITRE V

PROPRIÉTÉS CYTOTOXIQUES DES SÉRUMS

---

§ I[er]. — Propriétés hémolytiques.

Sérum des animaux sains. — Les notions sur l'action nocive des sérums normaux pour les cellules de l'organisme sont déjà de date assez ancienne et remontent à l'époque où l'on introduisit dans la thérapeutique le procédé de la transfusion du sang. On s'aperçut alors que l'inoculation du sang de certains animaux déterminait la dissolution de l'hémoglobine, la coagulation du sang et la production d'embolies, constituées par des amas de globules détruits (Landois).

Cette action toxique vis-à-vis des globules rouges, du sang de certaines espèces étrangères, peut s'observer *in vitro* comme l'ont montré depuis les expériences de Landois, de Hayem, de Buchner, de Camus et Gley, etc.

Les recherches de Buchner ont démontré d'autre part qu'elle était comparable aux propriétés nocives qui existent vis-à-vis de certains microbes dans le sérum des animaux sains, c'est-à-dire aux propriétés bactéricides.

Le sérum d'un animal peut dissoudre les hématies d'animaux appartenant à une ou à plusieurs autres espèces, par exemple :

Le sérum de poule dissout fortement les hématies du lapin ;
— — moyennement les hématies du rat ;
— — faiblement les hématies du cobaye.

Le sérum de chien dissout fortement les hématies de poule ;
— — faiblement les hématies du cobaye.

Le sérum de cobaye dissout moyennement les hématies de l'homme ;
— — — de poule.

Le sérum du lapin dissout moyennement les hématies du cobaye ;
— — faiblement les hématies de poule ;
— — — de rat ;
— — — d'homme.

Le sérum de l'homme sain est hémolysant pour les hématies de lapin ; nous avons vu au chapitre de l'hémolyse que cette propriété hémolysante varie au cours des divers états pathologiques.

Les exsudats pathologiques (liquides de pleurésies, d'ascite) conservent à un degré plus ou moins marqué ces propriétés hémolytiques du sérum normal, qui manquent, par contre, dans la sérosité de l'œdème par compression et dans certains cas d'hydrothorax. Elles semblent d'autant plus abondantes que l'épanchement est plus ancien.

Le liquide céphalo-rachidien est complètement dépourvu de propriétés hémolytiques.

Le sérum d'un animal comme l'a montré Ehrlich, est sans action sur les globules des autres individus de la même espèce, il en est de même chez l'homme à l'état normal et aussi à l'état pathologique et si, comme nous le verrons plus loin, le sérum humain peut avoir une action agglutinante sur les hématies d'autres individus, la propriété hémolytique du sérum humain pour les globules de l'homme n'a pu être constatée.

La cause des propriétés hémolytiques du sérum normal nous échappe ; on pourrait *a priori* supposer que le sérum d'un animal est d'autant plus toxique pour une variété de globules rouges appartenant à une autre espèce que la distance qui, dans l'échelle zoologique sépare les deux animaux, est plus grande ; cette opinion émise par M. Delezenne pour expliquer les différences qui existent dans le degré du pouvoir hémolytique du sérum des divers animaux préparés par l'inoculation de globules rouges d'espèces étrangères, n'est guère satisfaisante pour les sérums normaux.

Propriétés hémolytiques du sérum à la suite de l'inoculation d'hématies d'espèces étrangères. – Bordet[1] a montré que, de même que l'inoculation de vibrions cholériques au cobaye détermine dans

[1] Bordet. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 688.

les humeurs de cet animal l'apparition de la propriété bactériolytique (transformation en granules) absente des humeurs du cobaye sain, de même l'inoculation d'hématies de lapin au cobaye détermine l'apparition, dans le sérum de ce dernier animal, de propriétés hémolytiques puissantes vis-à-vis des hématies de lapin.

Metchnikoff[1] n'a pas tardé à montrer qu'il s'agissait là d'une loi très générale, applicable à toutes les variétés de cellules.

TECHNIQUE. — On recueille aseptiquement par saignée, du sang de lapin ou du sang de poule dans un ballon contenant des billes de verre, on agite au fur et à mesure pour le défibriner ; le sang défibriné est ensuite injecté tous les huit jours sous la peau du cobaye à la dose de 3 à 6 cent. cubes ; 8 à 10 jours après la dernière injection le cobaye est sacrifié et le sérum recueilli.

Ce sérum mis en contact d'hématies de lapin préparées comme nous l'avons indiqué au chapitre de l'hémolyse, ne tarde pas à en produire la dissolution.

Le sérum qui a acquis la propriété hémolytique *in vitro*, est bien plus toxique *in vivo* que le sérum *neuf* d'un animal de même espèce ; ainsi lorsqu'on injecte 5 cent. cubes de sérum de cobaye normal dans les veines d'un lapin, l'animal résiste, mais il meurt presque immédiatement lorsqu'on injecte 5 cent. cubes de cobaye préparé (c'est-à-dire inoculé à plusieurs reprises avec des hématies de lapin). A l'autopsie, on trouve des lésions analogues à celles que produit la transfusion du sang : caillots volumineux dans le cœur et dans les gros vaisseaux, nageant dans le sérum coloré en rouge, suffusions hémorragiques sur les reins, les muscles, le psoas en particulier.

Cantacuzène[2] a étudié avec soin l'action de doses moins brutales de poison hémolytique : l'injection de doses moyennes de sérum hémolytique détermine une diminution du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine avec augmentation des hématoblastes. Cette anémie ne se produit pas si on injecte de petites doses de sérum, il semble, au contraire que, à cette dose, selon une loi fréquemment observée en toxicologie, il y ait, non plus action toxique mais stimulante, ici *augmentation du nombre des hématies par excitation des organes hématopoïétiques.*

[1] METCHNIKOFF. Etude sur la résorption des cellules. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XIII, p. 737.
[2] CANTACUZÈNE. *Ann. Inst. Pasteur*. t. XIV, p. 686.

§ II. — **Sérums leucotoxiques.**

Au cours de ses recherches sur le mécanisme de la vieillesse, Metchnikoff[1] a été amené à considérer que l'atrophie sénile d'un grand nombre d'organes était due à l'action des leucocytes mononucléaires qui, par suite de leur rôle de macrophage, se substituent aux éléments nobles de l'organe. Il y aurait donc utilité à posséder un sérum anti-macrophagique ; Metchnikoff a pu obtenir un sérum antileucocytaire en injectant au cobaye une émulsion de rate de rats, Ce sérum, mis *in vitro* en contact avec des leucocytes du rat, les immobilise, les agglutine et les dissout. Ce sérum, malheureusement, n'est pas toxique seulement vis-à-vis des grands mononucléaires, mais aussi vis-à-vis des autres leucocytes, des polynucléaires en particulier.

La leucémie est caractérisée par l'hypergenèse démesurée d'une certaine variété de globules blancs, lymphocytes dans certains cas, myélocytes dans d'autres ; Widal, dans un cas de leucémie lymphatique, a cherché à obtenir un sérum leucotoxique contre la variété de leucocytes en prolifération excessive. Injectant au lapin des émulsions d'organes lymphatiques prélevés à l'autopsie d'individus morts accidentellement, il a déterminé chez cet animal un sérum leucotoxique pour les leucocytes de l'homme. L'injection de ce sérum à un leucémique a été sans effet favorable sur la marche de la maladie.

Les sérums hémotoxiques ont, nous l'avons vu, des propriétés inverses, selon la dose inoculée ; il en est de même, d'après Besredka, des sérums antileucocytaires, ceux-ci, à haute dose, tuent l'animal en quelques heures, ou plus lentement si la dose est plus faible, en exposant l'animal à l'envahissement par les microbes saprophytes de ses cavités naturelles, autrement dit en permettant par la suppression de la fonction protectrice leucocytaire normale, une véritable infection analogue à l'infection agonique.

L'injection de dose faible, non mortelle, détermine aussi, tout d'abord, une chimiotaxie négative des globules blancs, mais celle-ci est de courte durée et bientôt suivie d'un appel intense de leuco-

[1] Metchnikoff. *Année biologique*, t. VIII, 3e année, p. 249.

cytes au point d'inoculation, comme à la suite de l'inoculation de certaines substances à chimiotaxie positive.

Le sérum leucotoxique favorise *in vitro*, d'après Delezenne [1], la coagulation du sang de l'animal dont les globules ont servi à la préparation ; il entrave, au contraire, le phénomène quand il est injecté *in vivo* dans la circulation générale.

§ III. — **Sérum spermotoxique.**

Landsteiner [2] a obtenu un sérum spermotoxique en injectant au lapin des spermatozoïdes de taureau. Metchnikoff a vu que cette inoculation de spermatozoïdes détermine la formation d'une spermotoxine alors même que l'animal a été châtré au préalable. Cette expérience est en contradiction avec l'hypothèse d'Ehrlich : que les antitoxines se produisent par une sorte d'excitation exagérée des cellules de même espèce que celles qui ont servi à l'inoculation.

Metchnikoff [3] a montré, d'autre part, que l'inoculation dans le péritoine d'un animal de son propre sperme, détermine l'apparition d'une *autospermotoxine*. Nous verrons plus tard la cause de cette infraction apparente à la loi de la formation des cytotoxines.

Le sérum spermotoxique arrête d'abord les mouvements des spermatozoïdes, puis les agglutine et enfin les dissout.

Metchnikoff n'a pu observer avec de petites doses de sérum spermotoxique aucune action excitante sur les mouvements des spermatozoïdes.

§ IV. — **Sérum trichotoxique.**

En injectant des lambeaux d'épithélium vibratile de la trachée du bœuf au cobaye, Dungern [4] a obtenu un sérum qui détermine l'arrêt des mouvements des cils vibratiles de ces cellules et la formation de vacuoles à leur intérieur.

1 Delezenne. *C. R. Ac. Sc.*, 1900, p. 938.
2 Landsteiner. *Centr. f. Bakt.*, t. XXV, n° 15, u. 16.
3 Metchnikoff. Etude sur la spermotoxine. *Ann. Inst. Pasteur*, XIV, p. 577.
4 Dungern. *Münch. medic. Wochen.*, n° 38.

§ V. — Sérum néphrotoxique.

Il a été surtout étudié par Lindemann[1] et par Nefedieff[2]. On peut l'obtenir soit par inoculation à un animal d'une émulsion de rein provenant d'un animal d'une autre espèce, soit en déterminant chez l'animal même une destruction de son propre rein, par la ligature de l'uretère (Nefedieff) ; soit en produisant une néphrite par injection dans le sang de chromate de potasse (Lindemann).

Le sérum des animaux ainsi préparés est très toxique ; il détermine, selon la dose, soit des lésions de congestion vasculaire rénales, avec infiltration embryonnaire du tissu interstitiel, soit des lésions épithéliales. Le sérum néphrotoxique, produit après ligature de l'uretère, détermine des lésions similaires mais plus intenses. Castaigne et Rathery[3] ont obtenu aussi un sérum néphrotoxique ; ce sérum a une véritable affinité pour la cellule rénale et injecté à un animal détermine chez celui-ci la cytolyse protoplasmique des tubes contournés, exactement comme le ferait une injection intra-péritonéale d'émulsion rénale.

L'affinité élective, pour le rein, du sérum néphrotoxique est loin d'être admise par tous les expérimentateurs. Schulze[4], en suivant la technique de Lindemann, n'a pu produire de sérum néphrotoxique ; Albarran et L. Bernard[5] considèrent aussi que la toxicité peu élevée du parenchyme rénal, empêche le développement de néphrotoxines actives dans le sérum des animaux inoculés.

§ VI — Sérum surrénotoxique.

Bigard et Bernard[6], en injectant des capsules surrénales de cobaye aux canards, ont obtenu un sérum très toxique. Ce sérum détermine, chez l'animal, une paresse extrême du mouvement, de l'amaigrissement et la mort.

[1] Lindemann. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XIV, p. 49.
[2] Nefedieff. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XV, p. 17.
[3] Castaigne et Rathery. *Soc. de biol.*, 7 mai 1902.
[4] Schulze. *Deutsche med. Wochens.*, 1900, n° 27.
[5] Albarran et L. Bernard. *Arch. de méd. expér.*, 1903, n° 1.
[6] Bigard et L. Bernard. *Soc. de biol.*, 14 février 1901.

§ VII. — Sérum antihépatique.

Delezenne [1], en injectant une émulsion de foie de chien au lapin ou au canard, a obtenu un sérum très toxique. Ce sérum, injecté à la dose de 2 cent. cubes par kil. d'animal, tue le chien, en déterminant soit des lésions de dégénérescence graisseuse, soit de la nécrose hépatique.

Achalme, Surmont et J. Drucbert ont obtenu un sérum antipancréatique ; l'inoculation de ce sérum diminue le pouvoir amylolytique du sérum sanguin.

§ VIII. — Sérum névrotoxique

On peut obtenir aussi, d'après Delezenne [2], un sérum névrotoxique. Les injections de cerveau de lapin au cobaye ne donnent lieu qu'à la production d'un sérum peu toxique pour le cerveau du lapin. Pour obtenir un sérum réellement toxique, il faut se servir d'animaux plus éloignés entre eux dans l'échelle zoologique, ainsi inoculer le cerveau du chien au canard. L'injection de 0,5 cent. cubes de ce sérum dans le cerveau du chien, détermine d'abord de la paresse, puis des mouvements convulsifs avec paralysie et mort; si la dose injectée est plus faible, la paralysie est précédée d'excitation ; à la dose de 0,1 cent. cube enfin, on observe des convulsions épileptiformes, qui peuvent durer pendant 8 heures avec alternance de rémissions et de contractions.

Delezenne n'a pu obtenir de sérum ayant une action spécifique sur une seule partie du cerveau.

§ IX. - Isohémotoxines et autohémolysines.

Isohémotoxines. — Les cytotoxines ne se forment, en général, que si l'on inocule à l'animal des cellules d'une espèce étrangère, *hété-*

[1] Delezenne. Sérum antihépathique. *C.-R. Ac. des Sc.*, 11 août 1900.
[2] Delezenne. Sérum névrotoxique. *Ann. Inst. Pasteur.*, t. XIV, p. 686.

rotoxines. Ehrlich a montré cependant que l'inoculation de globules rouges de chèvre à une autre chèvre déterminait l'apparition dans le sérum de celle-ci d'une hémolysine, qu'il se fait, autrement dit, une *isohémotoxine*, c'est-à-dire un poison hématique pour des globules rouges d'un animal de même espèce.

Autohémotoxines. — Ehrlich n'a pu, par contre, en inoculant à une chèvre les propres globules rouges de cette chèvre, retirés par saignée, déterminer l'apparition dans le sérum des propriétés hémotoxiques. Les globules normaux de l'animal vont, en effet, se mélanger aux autres globules rouges, sans être résorbés par les macrophages, et l'hémotoxine ne se produit plus. Il ne se produit pas d'autohémotoxine.

On peut cependant, comme l'a montré Metchnikoff, déterminer la formation d'*autohémotoxine*, à la condition que les globules rouges, qui vont être ensuite inoculés à l'animal, *soient altérés*, *se comportent*, *autrement dit*, *comme des corps étrangers*.

Ces faits sont intéressants à rappeler car ils nous expliquent le mécanisme de la formation naturelle des autocytotoxines dans le sérum des animaux normaux. Il se produit sans cesse, en effet, dans l'organisme, une destruction des hématies, des leucocytes vieillis et, sans doute aussi, d'autres cellules des parenchymes. Les cellules usées sont englobées par les macrophages et résorbées ; cette destruction, comme l'a montré Besredka, s'accompagne du développement, dans le sérum, de propriétés hémolytiques, leucolytiques, etc.

La destruction incessante de ces cellules détermine, dans l'organisme de l'animal, des phénomènes analogues à ceux que produirait l'inoculation de ces mêmes cellules avariées à un autre individu de la même espèce animale. Ainsi, de même que l'inoculation de cellules rénales de lapin à un autre lapin détermine la formation du sérum néphrotoxique pour les lapins, de même, comme l'a montré Nefedieff, la destruction massive des cellules rénales, telle qu'elle se produit après la ligature de l'uretère, détermine l'apparition dans le sérum de néphrotoxines.

Ces cytolysines ne peuvent pas être decelées dans le sérum par un procédé direct parce qu'il semble qu'au fur et à mesure qu'elles se produisent, il se développe dans l'organisme des antihémolysines

qui empêchent la mise en évidence du pouvoir hémolytique. Le sérum d'un individu est le meilleur milieu conservateur pour ses propres globules, ce qui suffit à démontrer qu'il n'y a pas d'hémolysines en liberté. La production des isohémolysines ne peut être démontrée que d'une façon indirecte par la constatation d'anti-isohémotoxines : Besredka a montré que le sérum de l'homme contient des antihémolysines puisqu'il empêche l'action hémolytique du sérum d'un animal chez lequel on a développé, par des inoculations de globules rouges d'homme, des propriétés hémolytiques vis-à-vis des globules rouges de l'homme. Ainsi, le sérum d'une chèvre préparée par des inoculations de globules rouges de l'homme, a des propriétés hémolytiques vis-à-vis de ces globules ; le phénomène ne se produit plus si on ajoute du sérum d'homme au mélange de sérum hémolytique et de globules rouges humains ; tandis que le sérum d'aucun autre animal n'est capable de manifester la même action protectrice.

CHAPITRE VI

MÉCANISME DE LA BACTÉRIOLYSE ET DE LA CYTOLYSE

Nous venons de voir dans le chapitre précédent, que le sérum de certains animaux neufs a des propriétés bactéricides pour quelques microbes, et des propriétés cytotoxiques vis-à-vis de certaines cellules; que dans les cas où cette propriété est absente dans le sérum, on peut la faire apparaître en inoculant à l'animal soit des microbes, soit des cellules. Ce pouvoir cytotoxique du sérum, de même que le pouvoir bactéricide, qui n'est qu'un fait particulier du pouvoir cytolytique plus général, a été attribué par Buchner à la présence, dans les humeurs, d'une substance extrêmement sensible à la chaleur, détruite par le chauffage du sérum à 55° pendant une demi-heure, l'*alexine*.

Le chauffage à 55° d'un sérum doué de propriétés cytolytiques, lui enlève en effet ce pouvoir; mais il suffit de mélanger à ce sérum chauffé du sérum d'un animal neuf quelconque, dépourvu en lui-même de toute propriété cytolytique, pour voir reparaître cette propriété cytolytique.

Le chauffage à 55° ne détruit donc qu'une partie des propriétés du sérum, il détruit seulement la propriété cytolytique banale contenue dans tout sérum, mais il laisse intacte une autre propriété que nous ont fait connaître les recherches de Bordet[1], de Metchnikoff[2], d'Ehrlich et Morgenroth[3] : si, en effet, on mélange à du sérum d'animal vacciné chauffé à 55°, des microbes ou des éléments cellulaires analogues à ceux qui ont servi à vacciner l'animal, ceux-ci ne subissent pas la cytolyse; ils sont cependant profondément modifiés; ils sont *sensibilisés* comme l'a montré Bordet; il va suffire de les mettre en présence d'un sérum d'ani-

[1] Bordet. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 688.
[2] Metchnikoff. Les poisons cellulaires. *Rev. gén. des sciences*, 15 janvier 1901.
[3] Ehrlich et Morgenroth. *Berl. klinische Wochens.*, 1899, nº 1.

mal neuf quelconque, incapable à lui seul de produire la cytolyse, pour qu'ils soient cytolysés.

Ehrlich et Morgenroth ont montré que la sensibilisation des éléments tient à ce que, pendant leur mélange avec le sérum chauffé, ils ont fixé la substance sensibilisatrice contenue dans ce sérum. La fixation est même assez énergique pour que si l'on retire par centrifugation les corps étrangers du sérum chauffé à 55°, la sensibilisatrice disparaisse du sérum et reste attachée au corps étranger. Tandis que la propriété destructive, détruite par la chaleur à 55°, est une propriété *banale*, inhérente à tout sérum d'animal neuf, et ayant une action sur un corps étranger quelconque pourvu qu'il soit sensibilisé; la propriété (résistante à la chaleur à 55°) de sensibiliser les corps étrangers, est une propriété *spécifique*, car elle n'apparaît que dans les sérums d'animaux préparés et n'a d'action que vis-à-vis de l'espèce microbienne ou de l'espèce cellulaire qui a servi à vacciner l'animal.

On peut donc concevoir, comme l'a montré Bordet, que dans le sérum des animaux vaccinés, il existe deux substances très différentes, l'une (thermolabile) détruite par la chaleur à 55°, *banale*, *présente à des degrés divers d'ailleurs dans tout sérum normal*; l'autre (thermostabile) résistante à la chaleur, *spécifique*, *n'existant que dans le sérum d'animal vacciné* (et peut-être aussi dans quelques sérums cytolytiques d'animaux sains), et n'ayant d'action que sur les corps étrangers de même espèce, que ceux qui ont servi à la vaccination. La première de ces deux substances, ancienne alexine de Buchner, est appelée *cytase* par Metchnikoff, *complément* par Ehrlich ; la seconde, *sensibilisatrice* de Bordet, *fixateur* de Metchnikoff, est la substance *intermédiaire* ou *ambocepteur* d'Ehrlich.

§ Ier. — Caractères des cytases.

Nous connaissons déjà la sensibilité de la cytase à la chaleur; une température de 56 à 58° la détruit en quelques minutes; la destruction est d'autant plus rapide que la température est plus élevée. La cytase, a son maximum d'action à 35 à 40° ; à 0° son

pouvoir est presque nul ; elle s'atténue rapidement à l'air et à la lumière et disparaît du sérum, au bout de quelques jours.

La cytase ne passe pas à travers les filtres ; elle est rendue inefficace par la dialyse, mais n'est pas détruite, car l'addition de sel au sérum dialysé fait reparaître son activité.

Elle précipite par l'alcool et les réactifs des albuminoïdes.

Unité ou pluralité des cytases. — Pour Buchner et Bordet, les actions bactéricides et cytotoxiques du sérum normal sont dues à une seule et même cytase, qui exerce indifféremment la bactériolyse ou la cytolyse selon que les éléments sensibilisés qui sont mis au contact du sérum sont des microbes ou des cellules.

Bordet surtout est partisan de l'unité des cytases et il en donne pour preuve que si on ajoute à un sérum quelconque des éléments sensibilisés, bactéries ou globules en assez grand nombre, ceux-ci fixent toute la cytase contenue dans le sérum, de telle sorte que le sérum, n'est plus doué de propriétés cytolytiques, si on a déjà mis à son contact des bactéries, ou de propriétés bactéricides si c'étaient des hématies qui avaient été mises au préalable.

Le fait observé par Bordet [1] est indiscutable et nous verrons que c'est sur lui qu'est basée la réaction de fixation ; la théorie de l'unité des cytases n'est cependant pas admise par un grand nombre d'autres observateurs, qui interprètent différemment l'expérience de Bordet, et qui pensent que, dans ce cas, les microbes ou les cellules ont été capables d'absorber toutes les cytases contenues dans le sérum.

Pour les uns, et cette théorie a été soutenue par Metchnikoff [2], il y a deux cytases, comme il y a deux propriétés lytiques, l'une pour les bactéries, l'autre pour les cellules ; et ce n'est pas la même substance qui détermine la bactériolyse et la cytolyse ; de même qu'il y a deux espèces de leucocytes, des macrophages et des microphages, il y a deux catégories de cytases, la *macrocytase*, qui est dérivée des organes lymphoïdes, source des mononucléaires macrophages, la *microcytase* qui est dérivée de la moelle osseuse, source

[1] Bordet. *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, p. 257-296.
[2] Metchnikoff. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, p. 737-769.

des polynucléaires microphages ; la macrocytase est le ferment cytolytique ; la microcytase le ferment bactériolytique ; la macrocytase intervient cependant pour digérer certains microbes très résistants, tels que le bacille de la tuberculose et celui de la lèpre. Les extraits d'organes lymphoïdes sont très riches en macrocytase, les organes myéloïdes très riches en microcytase.

Neisser [1] et Wechsberg [2] admettent aussi la pluralité des cytases ; ils montrent, en effet, qu'un sérum dont la propriété bactéricide a été épuisée par le contact avec certains microbes (sérum du lapin et bactéridie charbonneuse, par exemple), a cependant conservé son pouvoir hémolytique [3].

Rémy [4] a démontré que le sérum de rat est doué de propriétés bactéricides pour la plupart des bactéries ; propriétés qui disparaissent par le chauffage à 55-56° ; par contre, ce sérum n'a aucun pouvoir hémolytique sur les globules rouges sensibilisés.

Ehrlich et Morgenroth [5] sont aussi partisans de la pluralité des cytases ; mais ils envisagent la question à un tout autre point de vue ; pour eux, il n'y a pas seulement deux cytases, l'une bactériolytique, l'autre cytolytique, il y a plusieurs cytases bactériolytiques, plusieurs cytases cytolytiques.

Ils le démontrent par le fait que, dans certains sérums, lorsqu'on a détruit la cytase ordinaire par l'action de la chaleur à 56°, il persiste encore des propriétés cytasiques ; que, d'autre part, si on filtre du sérum de cheval, qui dissout les globules du cobaye ainsi que ceux du lapin, on voit que la partie filtrante est active vis-à-vis des globules de cobaye, tandis que celle qui reste sur le filtre est active vis-à-vis des globules de lapin.

Nature des cytases. — Les caractères de la substance bactéricide la rapprochent des ferments, en particulier des ferments digestifs. Tous les auteurs admettent aujourd'hui qu'elle est, comme

[1] Neisser. *Deut. med. Woch.*, 1900, pp. 790-792.
[2] Wechsberg. *Wien. klin. Woch.*, 1901, p. 1194.
[3] Tarassevitch. *Ann. Inst. Pasteur*, 1902, p. 127.
[4] Rémy. *Ann. Inst. Pasteur*, mai 1903.
[5] Ehrlich et Morgenroth. *Berl. klin. Woch.*, 1899, pp. 481-486 ; 1900, pp. 591-687 ; 1901, pp. 598-604.

le ferment coagulant du sang, d'origine cellulaire ; mais tandis que pour Buchner, Gruber [1], Rehns [2], Falloise [3], elle serait sécrétée par les leucocytes vivants, pour Metchnikoff et ses élèves, ce serait un ferment endo-cellulaire, comparable au ferment de la levure de bière et à certains ferments digestifs. Arthus en fait cependant une substance distincte des diastases vraies, une substance enzymoïde ; elle reste contenue dans l'intérieur des leucocytes et agit dans leur intérieur sur les bactéries ou les cellules, lors de l'acte de la phagocytose. Son passage dans le sérum ne s'accomplit que lors de la leucolyse qui accompagne la coagulation. Cette cytase est différente pour chaque espèce animale, et même pour chaque individu ; ainsi la cytase du sérum du lapin a des propriétés différentes de celle du cobaye [4].

§ II. — **Caractères des sensibilisatrices.**

Tandis que la cytase est une substance banale inhérente à l'espèce animale qui a fourni le sérum, puisqu'elle est capable de manifester son action vis-à-vis des corps les plus divers, aussi bien microbes que cellules, la sensibilisatrice est, au contraire, une force spécifique, en rapport avec le corps étranger qui a servi à l'inoculation, de sorte qu'un même sérum peut renfermer les sensibilisatrices les plus variées, aussi nombreuses qu'il y a eu de corps différents inoculés.

Tandis que la richesse en cytase d'un sérum n'est augmentée, ni quantitativement, ni qualitativement lors de la vaccination, la quantité de sensibilisatrice est d'autant plus grande que la vaccination a été poussée plus loin ; chaque inoculation nouvelle chez l'animal vacciné renforce le pouvoir sensibilisateur du sérum.

Plus résistante que l'alexine à la chaleur, elle n'est détruite que par le chauffage à 68°-70°, pour devenir inactive à 75° ; c'est-à-dire à une température qui modifie déjà la composition du sérum qui

[1] Gruber. *Münch. med. Woch.*, 1901, nos 46-49.
[2] Rehns. *Soc. de biol.*, 1901.
[3] Falloise. *Bull. Ac. roy. de Belgique*, 1903, nos 614-521-596.
[4] Levaditi. *Ann. Inst. Pasteur*, 1901 et avril 1902.

lui sert de substratum. La sensibilisatrice est précipitée par l'alcool.

La sensibilisatrice existe en dissolution dans les humeurs des animaux vivants préparés; ainsi, comme l'a montré Metchnikoff, l'inoculation de spermatozoïdes à un animal détermine l'apparition d'une sensibilisatrice qui se fixe sur les spermatozoïdes mêmes de l'animal puisqu'il suffit d'ajouter une goutte de sérum frais d'animal neuf (dépourvu de sensibilisatrice) pour assister à l'immobilisation de ceux-ci.

On discute encore sur la nature de cette propriété qui apparaît comme très distincte des ferments, en particulier de l'alexine. Pour Metchnikoff, cependant, malgré sa résistance à la température de 58°, la sensibilisatrice devrait être considérée comme un ferment d'origine cellulaire, il l'a appelée *philocytase.*

Présence ou absence de sensibilisatrice dans les sérums bactéricides des animaux normaux. — Nous avons vu que le sérum de certains animaux neufs avait un pouvoir bactéricide sur certains microbes; cytotoxique sur certaines cellules; on s'est demandé si ces propriétés étaient dues à la seule cytase ou s'il n'existait pas précisément dans ces sérums des sensibilisatrices permettant à l'alexine de manifester son action.

Bordet n'admet pas la présence de ces sensibilisatrices. Ehrlich et Morgenroth, au contraire, ne croient pas que les alexines puissent agir à elles seules; elles auraient besoin, même dans les sérums normaux, du concours d'autres substances, des sensibilisatrices.

Pour Malvoz [1], il existerait des sensibilisatrices dans le sérum normal des animaux ayant l'immunité naturelle vis-à-vis du charbon, par exemple dans le sérum de chien, tandis que celles-ci manqueraient dans le sérum des animaux sensibles. La présence de cette sensibilisatrice ne suffit pas pour que le sérum manifeste son action cytasique *in vitro*, mais il ne faut pas perdre de vue que le sérum des animaux les plus fortement immunisés contre les microbes pathogènes et contenant par suite de grandes quantités de sensibili-

[1] MALVOZ. *Ann. Inst. Pasteur*, 1902, p. 625.

satrices spécifiques, ne sont cependant guère bactéricides *in vitro*, sauf pour le cas de microbes très fragiles, tels que le vibrion cholérique ; les espèces microbiennes résistantes, même sensibilisées par les fixateurs spécifiques, ne semblent pouvoir être bien détruites qu'à l'intérieur des phagocytes vivants.

Pagniez a pu mettre directement en évidence la présence d'une sensibilisatrice dans le sérum humain normal. Des globules de lapin, additionnés de sérum humain chauffé à 55°, sont sensibilisés ; mis au contact de sérum frais de lapin, ils sont hémolysés, alors que des globules non sensibilisés ne sont pas modifiés.

Hypothèses sur la nature de la bactériolyse et de la cytolyse. — Pour Ehrlich, la bactériolyse ou la cytolyse résultent d'une véritable combinaison chimique entre le corps étranger, le complément (cytase) et la substance intermédiaire (sensibilisatrice). La substance intermédiaire peut être considérée, en effet, comme une molécule ayant un groupement central et deux valences ou haptophores. L'une de ces valences s'unit au corps étranger, l'autre au complément. Cette double affinité permet ainsi à la cytase de s'introduire dans le corps étranger et d'agir sur lui à la manière d'un véritable dissolvant.

Pour Ehrlich, la présence de cette substance intermédiaire est nécessaire pour que la cytase agisse sur le corps étranger ; si elle est absente, s'il n'y a que la cytase et le corps étranger en présence, la bactériolyse ou la cytolyse ne peuvent se produire.

Pour Bordet, la sensibilisatrice agit seulement à la manière d'un mordant qui se fixe sur le corps étranger et permet à celui-ci d'absorber l'alexine, il se produit là un véritable phénomène de teinture qu'on peut comparer à ce qui se passe lors de la coloration des cils des bactéries, où l'action préalable de certaines encres permet ensuite la coloration.

Daprès cette théorie de Bordet, la présence de la sensibilisatrice n'est donc pas absolument indispensable ; elle ne fait que faciliter l'action de l'alexine, mais celle-ci peut, à elle seule, lorsqu'elle est très puissante, déterminer la bactériolyse ou la cytolyse.

§ III. — Réaction de fixation.

La connaissance des propriétés bactéricides ou cytolytiques des sérums, et la théorie de l'unité de l'alexine soutenue par Bordet et Gengou ont semblé susceptibles d'une application au diagnostic de la fièvre typhoïde et de la tuberculose. La réaction peut être appelée, comme l'a proposé Widal, réaction de fixation ou réaction de Bordet.

Fièvre typhoïde. — Nous avons vu que des microbes ou des cellules sensibilisés (c'est-à-dire mis au contact de sérum d'animal vacciné chauffé à 56 degrés, une demi-heure au bain-marie) absorbent l'alexine du sérum normal. Bordet et Gengou ont eu l'idée d'utiliser cette propriété pour déceler l'existence d'une sensibilisatrice dans un sérum anti-microbien. Si l'on mélange, par exemple, un sérum normal non chauffé à une émulsion de bacilles d'Eberth dans l'eau physiologique et à du sang de cobayes vaccinés contre le bacille d'Eberth, préalablement chauffé à 56 degrés, les bacilles ainsi sensibilisés absorbent l'alexine ou matière destructive qui disparaît du milieu.

Si à ce mélange, ainsi préparé depuis cinq heures, on ajoute une certaine quantité de globules rouges sensibilisés (par la mise en contact de sérum d'animal préparé par une série d'inoculations de globules rouges et chauffé à 56 degrés), l'hémolyse ne se produira pas, puisque l'alexine du sérum non chauffé qui aurait pu l'occasionner a été déjà absorbée dans le premier mélange par les bacilles d'Eberth sensibilisés.

Si, au contraire, les bacilles d'Eberth n'avaient pas été sensibilisés, autrement dit, si le sérum chauffé n'avait pas été du sérum typhique, comme il ne se serait pas fait de fixation de l'alexine sur les bacilles sensibilisés, l'alexine aurait persisté dans le second mélange, et, par suite, elle aurait manifesté son action en hémolysant les globules rouges sensibilisés. Bordet et Gengou ont constaté par ce procédé, la présence d'une sensibilisatrice dans le sérum de deux convalescents de fièvre typhoïde.

F. Widal et L. Le Sourd[1] ont recherché si le phénomène pouvait

[1] F. Widal et L. Le Sourd. Existence de la sensibilisatrice dans le sérum des typhiques. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 14 juin 1901.

apparaître au cours et même au début de la maladie et si cette *réaction de fixation* ne pourrait pas doubler pour ainsi dire le séro-diagnostic et le suppléer dans quelques cas de réaction retardée.

La technique suivie a été à peu de chose près celle indiquée par Bordet.

On fait un premier mélange composé de : 2 gouttes de sérum neuf non chauffé contenant donc encore *son alexine*, 5 gouttes d'une émulsion très trouble de bacilles d'Eberth, faite en délayant une culture sur gélose âgée de 24 heures, dans une solution de chlorure de sodium à 7 p. 1 000 ; 9 gouttes du sérum du malade chez lequel on veut chercher la présence d'une sensibilisatrice typhique, préalablement chauffé pendant une demi-heure à 56°.

Sérums et culture restent en contact pendant 5 heures.

Après ce temps, on additionne le mélange de 2 gouttes d'un second mélange composé de : 1 partie de globules rouges de lapin (ces globules, après défibrination, ont été lavés 3 fois de suite dans de l'eau salée à 7 p. 1 000, par centrifugation et décantage successif ; 2 parties de sérum de cobaye, ayant subi depuis plusieurs semaines des inoculations successives de sang de lapin. Ce sérum a été chauffé à 56°.

Ce second mélange représente, en un mot, des globules rouges sensibilisés par un sérum spécifique, tout prêts à se laisser imprégner et hémolyser par l'alexine, s'ils la trouvent encore libre dans le premier mélange.

On peut aussi utiliser des globules rouges de poule, sensibilisés par un sérum de lapin vacciné avec du sang de poule. Ces globules sont faiblement agglutinés par le sérum qui les sensibilise et l'hémolyse est plus facile à constater que sur les globules rouges des mammifères.

La valeur de l'alexine du sérum normal non chauffé commande tout le phénomène : le sérum doit être recueilli, autant que possible, le jour de l'expérience ; comme le sérum humain peut être pauvre en alexine, il vaut mieux employer du sérum frais de cobaye.

Dans tous les cas, on doit opérer comparativement avec un sérum témoin non typhique et s'assurer que dans ce cas l'alexine non fixée sur les bacilles produit bien l'hémolyse des globules rouges.

Dans le tube témoin, l'hémolyse apparaît rapidement à 57°; plus lentement, après deux à douze heures, à la température de la chambre; toute la colonne liquide est colorée en rouge; le dépôt est peu abondant, peu foncé et, si l'on agite, s'émulsionne sans former de grumeaux.

Dans le tube qui contient le sérum typhique, le liquide reste clair et ne se colore pas en rouge; le dépôt est foncé, compact, agglutiné, difficile à dissocier.

Au microscope, dans le tube témoin, les globules sont décolorés et déformés, puis détruits au bout de 24 heures; dans le tube qui contient le sérum typhique, ils ont conservé leur forme et leur couleur. La réaction n'est pas toujours aussi pure et dans les tubes hémolysés peuvent se trouver quelques globules intacts ou inversement.

La réaction de fixation de Bordet fournit les éléments d'un véritable *hémolyso-diagnostic* chez 10 typhiques en cours d'infection observés par Widal et Le Sourd, la réaction s'est montrée positive; dans 3 cas elle était positive au neuvième jour.

Diagnostic de la tuberculose. — Widal et L. Le Sourd[1] ont essayé d'appliquer la réaction de fixation au diagnostic de la tuberculose; ils se sont servis de bacilles d'Arloing et Courmont, débarrassés soigneusement par centrifugation du bouillon glycériné dans lequel ils se sont développés, la glycérine jouissant de propriétés hémolysantes. La technique est la même que pour l'hémolyso-diagnostic de la fièvre typhoïde.

Le sérum des tuberculeux présentait la réaction de fixation dans 17 cas sur 21 dans une première série; dans 16 cas sur 16 dans une seconde; dans 6 cas sur 7 dans une troisième; le sérum de sujets ne présentant pas les signes extérieurs de la tuberculose, n'a donné la réaction que 4 fois sur 21, 3 fois sur 16 dans la seconde, 2 fois sur 7 dans la troisième.

La réaction peut s'observer, quoique avec moins de netteté et moins de régularité, avec les bacilles morts (Widal et Le Sourd), et aussi, comme l'ont montré Camus et Pagniez[2], avec la tuberculine:

[1] Widal et L. Le Sourd. *Soc. méd. des hôp.*, 5 juillet 1901.
[2] Camus et Pagniez. *Soc. de biol.*, 6 juillet 1901, p. 754.

l'adjonction de celle-ci au sérum tuberculeux chauffé étant capable, dans la suite, de fixer l'alexine d'un sérum humain. La réaction n'est d'ailleurs pas constante et peut être observée chez des individus sains en apparence.

On ne saurait trop insister sur les difficultés qui entourent la recherche de la réaction de fixation chez les tuberculeux; la réaction est très complexe et exige pour se réaliser la mise en jeu d'éléments variables d'une expérience à l'autre ; elle exige la connivence d'éléments provenant de quatre êtres vivants : de celui qui fournit le sérum à éprouver, de l'animal qui fournit le sérum alexique, de celui qui fournit les globules rouges, de celui qui fournit la sensibilisatrice. On conçoit qu'il suffise d'une idiosyncrasie propre à l'un des êtres porteurs de ces éléments pour voir manquer la réaction ; aussi toutes les séries ne sont-elles pas concordantes.

§ IV. — **Anticytotoxines**

Lorsque, par inoculation microbienne ou toxique, on a développé dans un sérum des propriétés bactériolytiques ou antitoxiques, si on injecte ce sérum à un animal, on transmet à cet animal, d'une façon *passive*, les propriétés bactériolytiques et antitoxiques inhérentes au sérum ; ainsi en injectant à l'homme du sérum de cheval antidiphtérique, on transmet à cet homme la propriété antitoxique du sérum. Mais ce sérum, indépendamment du pouvoir antitoxique dont il est pour ainsi dire le véhicule, est en même temps que le sérum d'une espèce animale, un véritable corps étranger pour l'individu auquel on l'inocule. Son injection va donc déterminer dans l'organisme des réactions *actives*.

L'étude des réactions actives que developpe cette première inoculation n'a pas été poursuivie en ce qui concerne les bactéries et les toxines bactériennes parce qu'elle semble ne pas avoir d'application pratique. Il n'en est pas de même des modifications que détermine chez l'animal sain l'inoculation de sérum cytotoxique. Le sérum cytotoxique peut être considéré, en effet, comme un véritable poison ; le sérum hémolytique peut être considéré comme une

hémolysine ; le sérum spermotoxique comme une spermotoxine ; l'injection de ce sérum à un animal sain est donc comparable à celle que produit l'injection d'un poison; elle détermine, comme toujours, une réaction défensive plus ou moins considérable, c'est-à-dire un anticorps, dans l'espèce, une *antihémotoxine* ou une *antispermotoxine*.

Cette anticytotoxine a les mêmes propriétés que les antitoxines microbiennes; elle empêche l'action du sérum cytotoxique lorsqu'elle est mélangée à lui ou injectée simultanément ou séparément; son action ne s'exerce pas seulement *in vivo*, mais aussi *in vitro* ; étant donné un sérum hémolytique qui dissout les globules rouges qu'on met à son contact, l'action hémolytique disparaîtra si l'on fait agir en outre le sérum antihémolytique.

Le sérum d'un animal normal injecté à plusieurs reprises à un animal d'une autre espèce, va déterminer chez ce dernier la production d'un anti-sérum ; de telle sorte que le sérum du second animal, injecté en même temps que le sérum du premier animal, en supprimera les effets toxiques. Ainsi on sait la toxicité du sérum d'anguille pour le lapin ; si on injecte à cet animal des doses croissantes de sérum d'anguille, on l'accoutume à ce sérum, il résiste alors à l'inoculation de doses toxiques pour un autre lapin neuf et, d'autre part, son sérum, mélangé au sérum d'anguille, a acquis la propriété d'empêcher l'action nocive de ce sérum sur les globules rouges du lapin (Camus, Gley et Kossel).

Cette action anticytotoxique, facile à concevoir lorsqu'il s'agit d'un sérum aussi toxique que le sérum d'anguille, se manifeste à la suite de l'inoculation de tout sérum. Ainsi, si nous inoculons à un lapin du sérum de cobaye, nous accoutumons ce lapin au sérum de cobaye et, en particulier, à la substance cytotoxique, à la cytase contenue dans ce sérum ; nous développons dans ses humeurs une *anticytase* spécifique. Si maintenant nous inoculons ce sérum de lapin contenant de l'anticytase à un cobaye, nous allons, comme toutes les fois qu'on injecte du sérum antitoxique, faire passer passivement dans les humeurs de l'animal inoculé la propriété antitoxique contenue dans le sérum ; autrement dit, nous allons injecter à ce cobaye une anticytase ; celle-ci aura pour effet d'empêcher les leu-

cocytes de ce cobaye de manifester leur action cytasique ; nous allons priver ce cobaye de sa cytase, autrement dit des propriétés bactéricides et cytotoxiques que possèdent ses humeurs (Bordet) [1]. Privé du pouvoir protecteur de sa cytase, le cobaye va perdre une partie de l'immunité naturelle qu'il possédait et va devenir sensible à l'infection par des microbes auxquels il était réfractaire auparavant, par exemple au bacille d'Eberth, comme l'a observé Wassermann [2]. Himmel dit avoir ainsi rendu le cobaye sensible à l'infection expérimentale par le bacille de Ducrey ; nous avons vainement cherché, avec L. Le Sourd, à reproduire ses expériences.

Ehrlich et Morgenroth [3] ont obtenu des anticytases diverses en injectant du sérum de plusieurs espèces animales à d'autres mammifères, à condition de ne pas inoculer du sérum d'une espèce à une espèce trop voisine ; ainsi il n'ont pu obtenir d'anticytase à la suite d'injection de sérum de chèvre à des moutons ou de sérum de mouton à des chèvres.

Il semblerait que la production d'anticytase ne doive se produire que si l'on injecte à l'animal du sérum non chauffé, c'est-à-dire du sérum possédant la cytase ; il n'en serait rien, d'après Ehrlich et Morgenroth, et l'on pourrait déterminer l'apparition d'une anticytase même en inoculant du sérum chauffé à 60° (Il existerait dans le sérum, d'après ces auteurs, des corps dérivés des cytases sous l'influence du chauffage à 55°, des *complémentoïdes*, qui inoculés donneraient lieu à la production d'anticytases. Ces corps seraient des sensibilisatrices de la cytase).

§ V. — **Antienzyme ou antidiastase.**

L'inoculation de *ferments* à des animaux développe de la même façon des propriétés antifermentatives qui passent dans le sérum.

Ainsi Achalme, Fermi et Pernossi [4] ont vu que tandis que la *trypsine* détermine la nécrose des tissus au niveau desquels on l'injecte,

[1] Bordet. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1900, p. 270.
[2] Wassermann. *Deutsche medicin. Wochenschr.*, 1901.
[3] Ehrlich et Morgenroth. *Berlin. klin. Wochens.*, 1901, p. 570.
[4] Fermi et Pernossi. *Zeitsch. f. Hygiene*, 1894, p. 83.

la nécrose ne se produit pas, si en même temps que la trypsine on injecte du sérum d'un animal préparé par des inoculations antérieures de trypsine dans le péritoine. Le sérum de cet animal contient donc une *antitrypsine*.

Il en est de même pour *la présure*, comme l'ont vu Morgenroth [1] et Briot [2].

Hildebrandt [3] a réussi à obtenir une *antiémulsine* dans le sérum de lapins, auxquels il injectait de l'émulsine à plusieurs reprises.

Delezenne [4] a vu, d'autre part, que le sérum sanguin des animaux qui à l'état normal ne possède qu'un pouvoir très faible, souvent même nul, de liquéfier la gélatine, acquiert ce pouvoir après injection ; la gélatine est dissoute et ne peut plus se solidifier par refroidissement. Le ferment est d'ordre leucocytaire.

[1] MORGENROTH. *Central. f. Bakt.*, 1899, p. 349 et 1900, p. 721.
[2] BRIOT. *Etude sur la présence de l'antiprésure.* Thèse Faculté des Sciences. 1900.
[3] HILDEBRANDT. *Virchow's Arch.*, 1893, p. 32.
[4] DELEZENNE, in METCHNIKOFF. *Immunité*, p. 114.

CHAPITRE VII

PROPRIÉTÉS PRÉCIPITANTES DU SÉRUM

Tchistowitch [1] a montré que si l'on injecte au lapin du sérum d'anguille et qu'on le vaccine contre ce sérum toxique, le sérum de l'animal vacciné mis en contact du sérum d'anguille détermine dans ce dernier un précipité ; il en est de même pour le sérum de cheval, si c'est du sérum de cheval qui a été inoculé au lapin.

Bordet a montré que c'était là une loi très générale, et que toutes les fois qu'on injecte à un animal le sérum d'une espèce différente, le sérum de l'animal traité détermine un précipité volumineux lorsqu'on le met au contact d'un sérum provenant d'un animal de même espèce que celui qui avait servi à l'inoculation.

Bordet [2] a vu, d'autre part, que l'injection intra-péritonéale de lait de vache à des lapins donnait au sérum sanguin de ces derniers la propriété de déterminer un précipité spécifique avec du lait de vache, mais avec du lait de vache seulement.

Les propriétés précipitantes du sérum des animaux vaccinés sont très distinctes des cytases, elles résistent bien à la température de 56° ; elles ne sont détruites qu'à 65° ; la précipitation se fait mieux en milieu neutre ou légèrement alcalin ; l'alcool, le chloroforme n'empêchent pas la précipitation ; elles se rapprochent davantage des sensibilisatrices et surtout des agglutinines.

Tous les liquides albumineux d'un même animal, salive, urine albumineuse, sperme, sérum de lait, macérations de muscles, subissent l'action d'une précipitine développée sous l'influence des injections de sérum sanguin [3]. Inversement, le sérum sanguin est précipité par la précipitine développée sous l'influence d'injections de lait, d'urines albumineuses.

[1] Tchistowitch. Précipitines. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, t. XIII, p. 413,

[2] Bordet. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 250.

[3] Linossier et Lemoine. *Soc. de biol.*, 15 mars 1902.

Nolf[1], le premier, a cherché s'il existe une spécificité plus étroite relativement à la nature chimique de la matière albuminoïde. Ayant séparé du sérum sanguin la sérine et la globuline, il constate :

1° Que la globuline injectée dans le péritoine du lapin provoque le développement d'une précipitine qui précipite la globuline et non la sérine ;

2° Que la sérine, non seulement n'est pas précipitée par la précipitine développée sous l'influence d'injections intra-péritonéales de globuline, mais que, injectée elle-même dans le péritoine du lapin elle ne provoque aucunement le développement d'une précipitine, contrairement à l'opinion de Leclainche et Vallée[2] qui, en injectant dans les veines du lapin une urine riche en sérine, ont obtenu un sérum précipitant la sérine, à l'exclusion de la globuline.

Pour Nolf[3] et Falloise la réaction précipitante est la réponse de l'organisme à l'injection de la seule globuline, à l'exclusion de la sérine.

Contrairement aux recherches de Nolf, Linossier et Lemoine[4] ont obtenu, sous l'influence des injections intra-péritonéales de sérine au lapin, une précipitine peu active, mais précipitant toutefois, sans aucun doute possible, les solutions de sérine et, plus nettement encore, celles de globuline ; la sérine dont ils se sont servis était aussi pure que possible.

De même pour Leblanc[5], le sérum des animaux injectés avec la globuline précipite les solutions de globuline ; celui des animaux injectés avec la sérine précipite les solutions de sérine. Il y a là un procédé facile pour déceler la nature chimique des albuminoïdes en solution.

Pour Falloise[6], par contre, la réaction précipitante ne fournit pas un procédé permettant de différencier sûrement, dans des solutions, les globulines des albumines. La spécificité de la réaction précipitante, quant à l'espèce animale enfin, n'est pas absolue, puisque le sérum

[1] Nolf. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1900.
[2] Leclainche et Vallée. *Soc. de biologie*, janv. 1901.
[3] Nolf. Contribution à l'étude des sérums antihématiques. *Ann. Inst. Pasteur*.
[4] Linossier et Lemoine. Sur la spécificité des sérums précipitants, *Soc. de Biol.*, 22 mars 1902.
[5] Leblanc. *La cellule*, t. XVIII.
[6] Falloise. *Ann. Inst. Pasteur*, 1902, p. 833.

de lapin, préparé avec la globuline de cheval par exemple, précipite, bien que très faiblement, le sérum du sang de bœuf[1].

L'étude des précipitines à plus qu'un intérêt spéculatif : la réaction précipitante a été utilisée pour le diagnostic du sang humain dans les recherches médico-légales (Uhlenluth), pour la différenciation des divers laits (Schultze) [2], pour la différenciation, enfin, des albumines urinaires (Leclainche et Vallée) [3].

Valeur diagnostique de la réaction précipitante en médecine légale. — Jusqu'ici, pour déterminer d'une façon précise l'origine d'une tache de sang, le seul procédé de quelque valeur consistait à délayer la tache de sang dans un liquide isotonique et à étudier les globules au microscope, pour se rendre compte de la présence ou de l'absence d'un noyau, de la forme du globule et surtout de ses dimensions ; on a, comme nous l'avons montré, essayé aussi de faire ce diagnostic d'après le mode de cristallisation de l'hémoglobine ; mais ce mode de recherche nécessite une assez grande quantité de sang[4].

Le microscope, dit Bordet, confond les hématies du lapin et celles du cobaye ; pourtant, entre ces cellules si semblables, l'action des sérums normaux et surtout celle des sérums hémolytiques spécifiques révèle des différences tranchées.

Uhlenluth[5], partant des conclusions de Bordet, entreprit, à l'Institut d'hygiène de Greifswald une série de recherches, d'abord sur le sang de bœuf, puis sur le sang humain. Indépendamment, Wassermann et Schülze[6] ont fait des expériences analogues avec du sérum sanguin humain.

Technique. — On choisit comme animal producteur de sérum, de gros lapins gris de 2 kilogr. à 2 kilogr. 5 ; le sérum de sang humain recueilli aussi aseptiquement que possible est conservé en flacons stérilisés de 5 à 10 cent. cubes, bouchés

[1] Linossier et Lemoine. *Soc. de biol.*, 1902.

[2] Schultze constate que le sérum du lapin traité par le lait de femme précipite les substances albuminoides du lait de femme et n'exerce aucune action sur les laits de vache et d'anesse.

[3] Leclainche et Vallée. *Soc. de biol.*, 1901, p. 51.

[4] Leblanc. *Nouvelle méthode pour la diagnose du sang humain*, Thèse Paris, 1903.

[5] Uhlenluth. *Deutsche med. Wochenschr.*, 7 février 1900.

[6] Wassermann et Schulze. *Berl. klin. Woch.*, 18 février, 1905.

avec des bouchons de caoutchouc ; en l'absence de sang humain on pourrait se servir de liquide d'ascite ou de liquide pleurétique (Butza).

Tous les 3 jours, on injecte sous la peau de l'animal 5 cent. cubes de sérum ou bien 10 à 15 cent. cubes de sérosité. On peut aussi injecter le liquide dans le péritoine. Les injections sont répétées 5 ou 6 fois. Après la dernière on laisse l'animal au repos 6 à 8 jours. On vérifie l'activité de son sérum sur quelques gouttes de sang extraites de la veine de l'oreille.

Pour obtenir le sang réactif, on peut, sur l'animal à jeun depuis 24 heures, soit piquer la veine de l'oreille, soit sectionner l'oreille et recueillir le sang de l'animal placé la tête en bas, soit introduire une canule dans la veine jugulaire. Le sang coagulé, on décante le sérum ; on le centrifuge s'il contient quelques globules ou particules solides. Il faut, en effet, avoir un sérum parfaitement limpide et rejeter tout sérum ayant un aspect opalescent.

Si l'on a à sa disposition du sang frais, il suffit de le diluer pour obtenir une solution à peine teintée ; 1 milligr. de sang est suffisant pour la réaction. Si l'on a à examiner des objets souillés de sang (étoffes, tissus, bois, terre, feuilles, outils, etc.) on prend 1 cent. carré de tache, ou bien on gratte la tache qui recouvre un objet dur ; le sang sec ainsi obtenu est délayé dans 4 à 5 cent. cubes de la solution de chlorure de sodium à 5 p. 1 000. S'il ne se dissout pas suffisamment, on emploie une solution de soude à 1 p. 1 000.

On filtre sur un filtre stérilisé et mouillé pour que le liquide soit très limpide; mieux vaut centrifuger et décanter avec une pipette.

On se sert de petits tubes à essai ayant 8 centimètres de long sur 9 millimètres de diamètre intérieur :

1° Dans le premier tube, on met 2 à 3 cent. cubes de la solution provenant de la tache suspecte et on ajoute 10 à 12 gouttes de sérum de lapin traité avec le sérum humain ;

2° Dans le second, 2 à 3 cent. cubes d'une solution de sang frais d'homme, approximativement de même concentration, et 10 à 12 gouttes de lapin traité ;

3° Dans le troisième, 2 à 3 cent. cubes de solution de la tache suspecte, additionnée de 10 à 12 gouttes de sérum de lapin neuf.

4° et 5° On place une solution diluée de sang provenant de deux espèces animales différentes, par exemple, bœuf et poulet ou cochon et chien, avec 10 à 12 gouttes de sérum de lapin traité.

Les tubes sont agités jusqu'à mélange intime des solutions et du sérum, puis placés dans l'étuve à 35°. Après 10 à 15 minutes, on voit apparaître dans les tubes contenant du sang humain de petits flocons isolés qui se produisent en même temps dans toute la masse du liquide. Puis ils se tassent au fond du tube où ils forment un dépôt plus ou moins volumineux. Pour être considérée comme positive la réaction doit s'effectuer en une heure au maximum.

Il ne faut pas considérer comme réaction positive le trouble obtenu d'emblée par le mélange des liquides, même après un temps très court.

Les solutions sanguines des animaux ne doivent pas donner de précipité dans le même temps ; c'est seulement plusieurs heures après qu'on peut y voir des dépôts, mais toujours peu abondants. Le tube renfermant la solution suspecte et le sérum de lapin neuf ne doit pas donner de précipité. Recommencer l'expérience pour contrôler que les précipités sont d'autant plus rapides et plus abondants que la tache de sang est plus récente.

Spécificité des sérums précipitants. — Bordet a montré que le sérum d'une espèce animale peut être précipité par le sérum de lapin préparé contre un sérum d'une autre espèce animale, pourvu que celle-ci soit une espèce voisine ; ainsi le sérum actif de lapin préparé avec du sang de poule précipite non seulement le sang de poule, mais encore le sang de pigeon ; de même, un sérum précipitant pour l'homme, peut se montrer actif pour le sérum de singe (Nuttal) ; un sérum de cheval pour le sérum d'âne, d'après Linossier et Lemoine [1]. La même précipitine peut agir sur un très grand nombre de sérums différents, la sensibilité seule de la réaction diffère. Ainsi, le sérum d'un lapin ayant reçu des injections intra-péritonéales de sérum humain précipite les sérums d'homme, de bœuf, de cheval, de chien, de mouton, de porc, de cobaye, de poulet. Il n'en existe pas moins une spécificité relative qui se traduit en ce que les quantités de précipitine minimum nécessaires pour provoquer un trouble dans un sérum donné sont beaucoup moindres quand ce sérum est le sérum correspondant ; en ce que le précipité provoqué par une précipitine dans le sérum correspondant est incomparablement plus volumineux que dans un autre sérum et se manifeste dans une solution assez diluée pour qu'un autre sérum à la même dilution ne soit pas troublé.

Il y a donc là une cause d'erreur qui, si elle ne doit pas jeter un discrédit sur un procédé fort intéressant en médecine légale, impose pour l'expert qui veut déterminer l'origine d'une tache de sang, de dissoudre celle-ci dans une quantité de liquide telle, que seul le sérum correspondant à la précipitine puisse être troublé par elle ; une solution de sérum au millième, par exemple, ne semble troublée que par la précipitine correspondante et jamais par une autre précipitine.

[1] Linossier et Lemoine. Sur la spécificité des sérums précipitants. *Soc. de biol.*, 8 mars 1902.

Utilisation des sérums précipitants pour l'étude de certaines albuminuries. — Dans un cas d'albuminurie d'origine digestive, observé par Linossier et Lemoine [1], la malade supportait mal le lait qui augmentait l'albuminurie; dans ce cas, le sérum d'un lapin injecté avec du sérum de génisse précipitait cette albumine de l'urine; Ascoli [2] a vu un fait du même ordre dans un cas où l'albuminurie était augmentée par l'ingestion de blanc d'œuf.

Leclainche et Vallée [3], Mertens [4], Zuelzer [5], Blumenthal [6] ont vu que l'albumine contenue dans l'urine humaine pathologique, est précipitée par le sérum d'un lapin préparé par des injections répétées de sérum humain, et que, inversement, on peut obtenir un sérum précipitant le sérum humain, en injectant à un lapin de l'urine humaine albumineuse. Leclainche et Vallée, en injectant dans les veines d'un lapin une urine chargée de sérine, auraient obtenu un sérum ne précipitant que d'une manière insignifiante les urines riches en globuline et ne précipitant pas du tout le sérum sanguin. Ces résultats, d'après Linossier et Lemoine [7], ne peuvent être acceptés sans réserve et il reste à démontrer que le sérum actif, capable de distinguer l'origine spécifique d'une albumine, est capable aussi d'en déterminer la nature chimique.

La force de précipitation du sérum préparé peut être considérable ainsi, si on injecte à des lapins, dans le péritoine, du sérum de cheval, de génisse ou d'homme; après 4 injections de 10 cent. cubes, au bout de trois semaines, on a un sérum assez actif pour que 10 gouttes de sérum déterminent un précipité dans un mélange de 1 cent. cube de sérum (de l'animal dont le sérum a servi aux inoculations) dans 5 litres d'eau; on est donc en état de déceler moins de 1 centième de milligramme d'albumine. Le sérum se montre donc un réactif beaucoup plus sensible, vis-à-vis de la globuline tout au moins, que l'acide azotique.

[1] Linossier et Lemoine. *Soc. de biol.*, 12 avril 1902.
[2] Ascoli. *Münch. med. Woch.*, 26 août 1902.
[3] Leclainche et Vallée. *Soc. de biol.*, 19 janv. 1901.
[4] Mertens. *Deutsche medic. Wochenschr.*, 14 mars 1901.
[5] Zuelzer. *Ibid.*, 4 avril.
[6] Blumenthal. *Arch. russes de path. de méd. clin. et de bact.*, 1901.
[7] G. Linossier et G.-H. Lemoine. Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains sérums spécifiques. *Soc. de biol.*, 25 janv. 1902.

Camus [1] a étudié l'action des injections de fibrine d'une espèce animale à une autre espèce et a vu que le sérum de l'animal, immunisé par des injections de fibrine, précipite non seulement les solutions de fibrine, mais aussi le sérum et les solutions de fibrin-ferment de l'espèce animale qui a fourni la fibrine ; réciproquement, un animal immunisé par des injections de sérum, donne un sérum qui précipite non seulement le sérum qui a servi à l'immunisation, mais aussi les solutions de fibrine correspondante.

[1] L. Camus. Spécificité et condition d'action des précipitines, *Soc. de biol.*, 1er févr. 1902 Recherches sur la fibrinologie, *C. R. de l'Ac. des Sciences*, CXXXII, 215, 28 janv. 1901.

CHAPITRE VIII

PROPRIÉTÉS AGGLUTINANTES DU SÉRUM

L'importance pratique qui s'attache à la recherche des propriétés agglutinantes du sérum, depuis la découverte du sérodiagnostic par Widal [1], explique le développement que nous avons cru devoir donner à cette partie de l'hématologie.

Nous étudierons dans deux chapitres distincts : 1° les *propriétés agglutinantes des sérums en général* ; 2° le *sérodiagnostic.*

§ Ier. — **Historique.**

C'est à Bordet que l'on doit la première constatation précise du phénomène de l'agglutination des microbes par le sérum des animaux vaccinés. Etudiant le phénomène de Pfeiffer, Metchnikoff avait démontré que la transformation en granules peut s'observer *in vitro*, si l'on mélange du choléra-sérum à des vibrions cholériques en présence d'une petite dose d'exsudat péritonéal de cobaye sain, Bordet [2] constata que la présence de cet exsudat était inutile, et que le phénomène pouvait s'observer facilement par le simple mélange de choléra-sérum frais et de vibrions cholériques. Il signale, à ce propos, un phénomène nouveau, qui ne s'observe pas dans le corps des animaux, mais seulement *in vitro,* l'agglomération des vibrions, en petits amas sous l'influence du choléra-sérum. Bordet montre encore que la réaction persiste si on se sert de sérum dilué dans une solution salée, et qu'on pare ainsi à une cause d'erreur importante, l'existence d'une propriété agglomérante dans le sérum de certains animaux neufs.

Gruber et Durham [3], Pfeiffer et Kolle [4] étudient ensuite le phéno-

[1] Widal. *Soc. méd. des hôp.*, 26 juin 1896.
[2] Bordet. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, avril 1896, p. 211.
[3] Gruber et Durham. *Münch. med. Woch.*, 31 mars 1896.
[4] Pfeiffer et Kolle. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1896, p. 203 ; *Deutsche med. Woch.*, 19 mars 1896.

mène de l'*agglutination* selon le terme proposé par Gruber, et montrent tout le parti qu'on en peut tirer pour distinguer, les unes des autres, les espèces microbiennes voisines, le vibrion cholérique et les pseudo-vibrions, le bacille d'Eberth et les bacilles éberthiformes; il suffira, en effet, pour assurer le diagnostic de la nature du microbe, de vérifier si le microbe suspect est agglutiné par le sérum dilué d'animaux vaccinés contre le vibrion cholérique ou le bacille d'Eberth.

Constatant que la réaction agglutinante *n'est pas une réaction d'immunité, mais une réaction contemporaine de la période d'infection*, F. Widal a montré que l'étude de la réaction agglutinante a une portée autrement grande que de servir au diagnostic bactériologique d'espèces microbiennes voisines, et en a fait la base d'une méthode nouvelle de diagnostic des maladies infectieuses, le *séro-diagnostic.*

Il est juste cependant de rappeler que, à une époque où il n'était pas encore question d'agglutination, le phénomène avait été observé par quelques expérimentateurs :

En 1889, Charrin et Roger[1] ont les premiers constaté le développement en amas du bacille pyocyanique ensemencé dans le sérum pur d'animaux immunisés contre l'infection due à ce microbe.

Deux ans plus tard, en 1891, Metchnikoff[2] étudia méthodiquement la question et fit des constatations analogues pour ce qui concerne le vibrio Metchnikowi et le pneumocoque ; n'ayant plus constaté le même phénomène avec le sérum des animaux immunisés contre la pneumo-entérite des porcs, Metchnikoff n'osa lui attribuer une portée générale.

En 1893, M. Issaeff[3], dans un travail fait à l'Institut Pasteur, confirme pour le pneumocoque ce que Metchnikoff avait vu en 1891. Plus tard, Issaef et Ivanoff[4] firent semblable constatation pour le vibrion d'Ivanoff.

[1] Charrin et Roger. *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1889, t. CIX, p. 710.
[2] Metchnikoff. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p, 473, 474.
[3] Issaef. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 279.
[4] Issaef et Ivanoff. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1894, p. 122.

§ II. — Propriétés agglutinantes du sérum vis-à-vis des microbes [1]

Sérum normal. — Les sérums normaux contiennent des substances agglutinantes vis-à-vis de certains microbes ou de certaines cellules. C'est ainsi que pour ne rappeler que ces exemples, le sérum de cheval agglutine le vibrion cholérique, le vibrio Metchnikowi, légèrement le bacille d'Eberth, le colibacille, le bacille du tétanos, etc., et que le sérum de l'homme agglutine d'une façon considérable $\left(\frac{1}{250} \text{ à } \frac{1}{350}\right)$ la bactéridie charbonneuse (1er vaccin).

Cette propriété est absolument indépendante de la propriété bactéricide : elle peut exister dans un sérum indépendamment de celle-ci ; ainsi, le sérum de rat bactéricide pour la bactéridie charbonneuse ne l'agglutine que très faiblement. La propriété agglutinante persiste, d'ailleurs, lorsqu'on chauffe le sérum à 55° pendant une demi-heure, c'est-à-dire alors qu'on détruit la substance alexique du sérum ; beaucoup moins fragile que la propriété bactéricide, elle n'est détruite qu'après un chauffage à 70°.

Sérum des animaux infectés et vaccinés. — La propriété agglutinante se développe presque dans tous les cas dans les humeurs des animaux, à la suite de l'inoculation microbienne ; elle est une des propriétés les plus constantes des humeurs des animaux infectés et vaccinés.

On peut la provoquer expérimentalement, soit par inoculation de microbes, soit par injection de toxines microbiennes, soit même par injection de sérums préventifs.

Les inoculations successives et progressivement croissantes de microbes augmentent le pouvoir agglutinant, mais jusqu'à un certain taux qui ne saurait être dépassé.

Il semble, d'après certaines expériences de Courmont et Jullien, que pour le tétanos, du moins, la propriété agglutinante soit beaucoup plus facile à développer par inoculation de toxines chez les animaux qui ont déjà normalement un pouvoir agglutinant.

[1] BENSAUDE. *L'agglutination des microbes.* Thèse de Paris, 1897, Naud, édit.

Si la propriété agglutinante se développe le plus souvent à la suite d'inoculations répétées de microbes, cela ne veut pas dire, comme le croyait Gruber, qu'elle soit une réaction d'immunité, c'est ainsi que les travaux de Widal l'ont surabondamment démontré, une réaction contemporaine de la période d'infection.

Il n'existe d'ailleurs pas de corrélation nécessaire entre le pouvoir agglutinant et le pouvoir préventif du sérum. Si l'on voit souvent le pouvoir agglutinant augmenter en même temps que le pouvoir préventif, on voit, par contre, des animaux dont le sérum a un pouvoir préventif puissant et pas de pouvoir agglutinant; le pouvoir préventif peut persister dans le sérum après que le pouvoir agglutinant a disparu ou inversement.

Il n'existe pas, d'autre part, de corrélation entre le pouvoir bactéricide et le pouvoir agglutinant : Widal a vu des bacilles d'Eberth agglutinés conserver leur vitalité pendant deux mois, malgré leur séjour dans le sérum.

Valeur de la réaction agglutinante pour le diagnostic des espèces microbiennes. — Pas plus que les autres propriétés du sérum, la réaction agglutinante n'est en elle-même une réaction absolument spécifique ; elle n'acquiert donc de valeur diagnostique, comme l'ont montré Widal et Sicard[1], que si l'on se place dans des conditions expérimentales précises qui varient avec chaque espèce microbienne.

Il faut se rappeler, en effet, que si certains sérums normaux agglutinent déjà certains microbes : (le sérum de cheval, le vibrion cholérique ; le sérum humain, la bactéridie charbonneuse), le sérum des animaux infectés peut aussi agglutiner d'autres microbes que ceux qui ont servi à déterminer l'infection expérimentale ; c'est ainsi que le sérum d'animaux vaccinés contre le vibrion cholérique peut agglutiner le colibacille, par exemple, et que le sérum des typhiques peut agglutiner légèrement le bacille de la psittacose de Nocard et aussi, d'après Rodet[2], certains échantillons de colibacille.

Widal et Sicard ont, à propos de l'agglutination de la psittacose, montré que le fait exact en lui-même n'enlevait rien à la valeur de

[1] Widal et Sicard. *Soc. méd. des hôp.*, 4 déc. 1896.
[2] Rodet. *Journ. de physiol.*, juillet 1901.

la réaction agglutinante comme moyen de diagnostic des espèces microbiennes voisines.

Le diagnostic du bacille de la psittacose et du bacille d'Eberth est facile, si l'on ne se contente pas de vérifier l'agglutination des bacilles par le sérum, mais la manière dont se produit la réaction et surtout le degré du pouvoir agglutinatif : si l'on mélange, d'une part, une goutte de sérum d'un malade atteint de fièvre typhoïde, avec dix gouttes de culture jeune en bouillon de bacille d'Eberth et, d'autre part, une goutte du même sérum avec dix gouttes d'une culture de la psittacose, on observe des réactions différentes : les amas formés avec les bacilles de la psittacose sont souvent plus petits, plus resserrés ; les bacilles restés libres sont, en général, plus nombreux. La différence devient plus sensible si l'on porte la proportion du mélange à 1 goutte de sérum pour 20, 30 ou 40 gouttes de culture ; les amas formés par les bacilles de la psittacose deviennent de moins en moins nombreux à mesure que la dilution est plus étendue ; à ce taux de dilution, l'agglutination n'est souvent plus perceptible. La différence est encore plus éclatante si on fait agir le sérum sur des bacilles à l'état naissant : les tubes de bouillon additionnés de sérum typhique et ensemencés avec le bacille de la psittacose restent troublés après un séjour de 4 à 5 heures à l'étuve, les tubes ensemencés avec le bacille d'Eberth sont clairs et ont leur fond parsemé de flocons blanchâtres.

Il en est de même pour le diagnostic de l'Eberth et du colibacille. Si, comme l'a vu Rodet, le sérum d'animaux très fortement vaccinés contre le bacille d'Eberth est capable d'agglutiner le colibacille, c'est à un taux bien différent : ainsi un mouton injecté contre le bacille d'Eberth et qui agglutine celui-ci à 1 p. 15 000, n'agglutinera le coli qu'à 1 p. 1 000 ; de même le sérum d'un mouton immunisé contre le coli, qui agglutine ce dernier microbe à 1 p. 1 100 000, n'agglutinera l'Eberth qu'à 1 p. 10 000.

Il faut enfin savoir que certains échantillons du bacille d'Eberth, retirés des eaux (Remy, Sacquepée, Chantemesse) et même de l'organisme (Courmont), ont une agglutinabilité faible ou nulle ; enfin, que les conditions préalables, auxquelles a été soumis le microbe ne sont pas sans exercer une certaine influence ; c'est ainsi

que certains bacilles, encore peu agglutinables au sortir du sang de l'homme, le deviennent plus énergiquement lorsqu'ils ont été acclimatés aux milieux artificiels par des cultures successives (Rodet, Rehns [1]).

En pratique, cependant, il y a peu de différence dans le degré d'agglutinabilité des divers échantillons de bacilles d'Eberth, provenant du sang ou de la rate des typhiques. Widal et Sicard ont vu que le même sérum les agglutinait à un taux sensiblement égal.

La réaction agglutinante a une grande utilité pratique pour le *diagnostic bactériologique* : elle est, dans un certain nombre de cas, le meilleur procédé que nous ayons à notre disposition pour distinguer, les unes des autres, certaines espèces voisines, les vibrons cholériques des pseudo-vibrions, le bacille d'Eberth du colibacille et des paratyphiques.

Pour le diagnostic du bacille d'Eberth, en particulier, la réaction agglutinante est aujourd'hui la meilleure méthode de laboratoire que l'on puisse utiliser et il suffit de mettre au contact de la culture en bouillon du bacille suspect, une dose déterminée de sérum d'animal infecté ou plus simplement de sérum de malade atteint de fièvre typhoïde (Widal et Sicard) et de rechercher si le microbe est agglutiné.

Pour le diagnostic du vibrion cholérique et des pseudo-vibrions, la réaction agglutinante est, dans l'état actuel de la science, le procédé le meilleur ; elle donne des résultats bien supérieurs aux procédés tirés des réactions chimiques ou de la recherche de la virulence.

Le sérum des animaux vaccinés contre le vibrion indien ou le vibrion de Hambourg, agglutine, en effet, tous les vibrions cholériques connus (excepté le vibrion de Massaouah), alors qu'il n'agglutine pas les vibrions saprophytes des eaux et le vibrio Metchnikowi (pathogène seulement pour les oiseaux).

Il faut se rappeler cependant que la réaction agglutinante n'a pas, pour le diagnostic de la nature cholérique d'un vibrion, la valeur qu'elle possède pour le diagnostic du bacille d'Eberth. Comme l'ont montré Widal, Sicard et Nobécourt, le choléra-sérum ne possède pas un pouvoir agglutinatif égal vis-à-vis des divers vibrions cholériques humains.

[1] Rehns. *Soc. de biol.*, 21 déc. 1901.

La réaction agglutinante perd enfin toute valeur réelle pour le diagnostic des espèces microbiennes qui vivent à l'état saprophytique dans l'organisme de l'homme (Bezançon et Griffon). La propriété agglutinante se développe bien dans les humeurs au cours des infections colibacillaires et pneumococciques, comme dans les cas de fièvre typhoïde ; mais, tandis que, dans cette maladie, la propriété agglutinante existe vis-à-vis de tout bacille d'Eberth, dans les infections colibacillaires ou pneumococciques, etc., elle se manifeste d'une façon inégale vis-à-vis des divers échantillons de colibacille (Widal et Nobécourt)[1] ou de pneumocoque (Bezançon et Griffon)[2]. Très marquée, vis-à-vis de l'échantillon qui a déterminé l'infection, elle se montre plus faible ou même absente vis-à-vis d'un autre échantillon.

Elle apparaît, comme l'un de nous l'a montré avec Griffon, à propos du diagnostic du pneumocoque, comme un réactif trop délicat pour servir de base au diagnostic des espèces saprophytiques, car, si on lui attribuait une valeur absolue pour la classification des microbes en espèces distinctes, on en viendrait à considérer comme différents, non pas des espèces microbiennes, non pas encore des races, mais de simples échantillons qui possèdent, tels les divers pneumocoques, mêmes caractères morphologiques, mêmes propriétés biologiques, et surtout même pouvoir pathogène.

§ III. — Propriétés agglutinantes du sérum vis-à-vis des cellules.

Sérum d'animal neuf. — Certains sérums d'animaux neufs agglutinent les hématies d'animaux d'une autre espèce, ainsi :

Le sérum de cobaye agglutine moyennement les hématies du lapin et de la poule ;

Le sérum de cobaye agglutine faiblement les hématies du rat ;

Le sérum de lapin agglutine faiblement les hématies du cobaye, de l'homme, de la poule, du rat ;

Le sérum de chèvre agglutine fortement les hématies de l'homme et du rat ;

[1] Widal et Nobécourt. *Semaine méd.*, 4 août 1897. — Nobécourt. *Soc. de biol.*, 26 nov. 1898.
[2] F. Bezançon et Griffon. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, juillet 1900.

Le sérum de chèvre agglutine moyennement les hématies du cobaye, du lapin et de la poule ;

Le sérum de rat agglutine faiblement les hématies du lapin, du rat et du cobaye ;

Le sérum de poule agglutine fortement les hématies du chien, du rat et du lapin ;

Le sérum de poule agglutine moyennement les hématies du pigeon ;

Le sérum de poule agglutine faiblement les hématies du pigeon ;

Le sérum de pigeon agglutine faiblement les hématies de l'homme, du lapin et de la poule ;

Le sérum de chien agglutine moyennement les hématies du rat et du lapin ;

Le sérum de chien agglutine faiblement les hématies du cobaye et de la poule.

Un sérum neuf est toujours sans action sur les globules de l'animal qui a fourni le sérum et sur ceux des animaux de même espèce ; il ne les agglutine pas plus qu'il ne les détruit. Chez l'homme, cependant, d'après Ascoli, Landsteiner, la propriété agglutinante pourrait exister dans le sérum vis-à-vis des globules d'un autre individu normal, et même vis-à-vis des propres globules de l'individu fournisseur du sérum.

Pagniez n'a pas observé ce fait, et, sans le nier, dit que la technique employée par l'auteur peut donner lieu à des causes d'erreur.

Le sérum des individus malades acquiert, par contre, assez souvent, la propriété agglutinante, vis-à-vis des globules de l'homme sain.

Landsteiner a déjà signalé cette propriété dans les maladies graves ; Donach, dans la chlorose ; Le Monco et Panichi, chez des paludéens.

Pagniez [1] a observé le fait dans 60,9 p. 100 des cas sur un total de 105 malades ; il est indépendant de l'âge du malade.

La propriété agglutinante est plus fréquente dans la tuberculose pulmonaire, où elle se manifeste chez 71,8 p. 100 des tuberculeux

[1] Pagniez a vu deux chlorotiques dont le sérum n'était pas agglutinant.

avérés (33 cas) et chez 5 sur 6 des sujets suspects de tuberculose, alors qu'elle n'existe que dans 53 p. 100 des cas chez les non tuberculeux.

Dans la fièvre typhoïde, elle existait dans trois cas et manquait dans trois autres, dont un n'agglutinait pas encore le bacille d'Eberth.

On peut se demander, avec Pagniez, si, conformément aux faits signalés par Ehrlich et Morgenroth, la destruction des hématies, qui se fait chez tout individu sain, n'a pas entraîné la formation d'hémolysines qui, incapables d'agir sur les hématies de l'individu par suite de la formation d'antihémolysines naturelles, se manifestent vis-à-vis des hématies d'un autre individu non protégé par ces antihémolysines. Ou bien, si l'apparition d'agglutinines spécifiques pour d'autres microbes, ne détermine pas une modification des propriétés agglutinantes normales et ne les augmente pas.

L'existence des agglutinines normales dans le sérum ne va pas de pair nécessairement avec la propriété hémolytique, certains animaux ont un sérum qui est agglutinant et non hémolysant ; on peut d'ailleurs obtenir expérimentalement un sérum agglutinant et non hémolysant. Nolff, en injectant des stroma globulaires seuls, a obtenu un sérum doué de la propriété agglutinante seule, l'injection du contenu globulaire a, par contre, produit l'apparition d'un pouvoir globulisant.

On a songé à tirer parti de la propriété hématicide pour la recherche médico-légale des taches de sang : le sérum d'animal préparé avec du sang humain, détermine l'hémolyse des globules de l'homme plus que ceux de toute autre espèce animale (Uhlenluth) [1].

Sérum d'animaux soumis aux injections de cellules. — Le sérum des animaux préparés par les injections répétées de cellules, acquiert la propriété agglutinante ; ainsi, lorsqu'on injecte du sang de lapin dans le péritoine du cobaye, le sérum de ces cobayes agglutine les hématies du lapin avant de les dissoudre.

Le sérum de cobaye inoculé conserve la propriété agglutinante

[1] Uhlenluth. *Deutsche medicin. Wochensch.*, 1901, n° 6, p. 82, et n° 17, p. 268.

malgré le chauffage à 55°. L'agglutinine spécifique agit en se fixant sur les hématies comme elle se fixe sur les microbes.

§ IV. — Caractères des agglutinines

Le phénomène de l'agglutination reste très obscur dans son principe, et nous savons peu de chose de la substance agglutinante contenue dans le sérum de certains animaux sains et de celle qui se développe à la suite de l'inoculation des corps étrangers, bactéries ou cellules.

Cette substance agglutinante est très différente de la substance bactéricide et s'en distingue par le fait qu'elle n'est pas détruite par le chauffage du sérum à 55° pendant une demi-heure ; elle possède d'ailleurs des qualités de résistance extrêmement intenses, qui la différencient encore de l'alexine essentiellement fragile. Elle résiste à l'action de la lumière diffuse prolongée pendant plusieurs semaines, à la dessication, à la putréfaction ; il faut une température de plus de 60° pour la faire disparaître du sérum, et encore peut-on se demander si le phénomène ne tient pas aux altérations du sérum, car on a pu chauffer du lait qui possédait le pouvoir agglutinant à 70° (Widal et Sicard), et même à 80° (Achard et Bensaude), sans lui faire perdre ce pouvoir.

Elle est presque complètement arrêtée par les filtres et les membranes dialysantes, mais traverse certaines membranes vivantes, d'où son passage possible dans le lait, l'urine, le placenta (Voir : Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde) ; comme l'alexine, elle précipite par l'alcool et les réactifs ordinaires des diastases.

Elle se rapproche davantage de la sensibilisatrice avec laquelle elle coexiste le plus souvent dans le sérum des animaux vaccinés.

L. Martin[1] a montré que lorsqu'on injecte des bacilles diphtériques tués par la chaleur, à des animaux, on fait apparaître dans leur sérum des propriétés agglutinantes, en même temps qu'une sensibilisatrice. Dans le sérum antidiphtérique, les deux propriétés coexistent toujours ; tous les sérums antidiphtériques ne sont pas

[1] L. Martin. *Soc. de biol.*, 16 mai 1903.

agglutinants, mais lorsqu'ils le sont, ils contiennent une sensibilisatrice tandis que celle-ci fait défaut dans les sérums non agglutinants.

Il existe cependant des sérums d'animaux vaccinés contre le bacille d'Eberth, qui renferment des sensibilisatrices sans agglutinines (Bordet et Gengou) [1].

Dans les humeurs, elle est répandue dans le plasma (Widal et Sicard, Achard et Bensaude), et est fixée au fibrinogène et à la globuline et non à la sérine (Widal et Sicard).

L'origine leucocytaire de l'agglutinine, admise tout d'abord par Bordet, n'est guère probable, les leucocytes séparés du plasma semblent du moins en être à peu près complètement dépourvus (Gengou) [2].

Pfeiffer et Max. Dieudonné ont admis qu'au début des infections elle s'accumulerait dans la rate, qui en contiendrait plus que le sang ; elle est peu abondante dans les organes lymphoïdes et dans la moelle osseuse.

Ehrlich considère que l'agglutinine est analogue à la substance intermédiaire, à l'ambocepteur. L'agglutinine sert d'intermédiaire entre le groupement qu'il appelle *zymotique* et l'élément spécifique qui a servi à inoculer l'animal ; grâce à cette union, les rapports d'attraction réciproque du sérum et des éléments spécifiques sont modifiés et l'agglutination se produit. La seule différence qui existe entre l'agglutination et l'action lytique, c'est que dans l'agglutination, le groupement zymotique fait partie de l'agglutinine et ne peut en être séparé, tandis que dans la cytolyse, le groupement zymotique est tout-à-fait distinct de la sensibilisatrice et peut en être facilement séparé.

La substance agglutinable, d'essence inconnue, ne peut d'ailleurs pas être envisagée en elle-même et il est intéressant de serrer de plus près le phénomène même de l'agglutination en étudiant non seulement les agglutinines mais aussi les substances agglutinées.

Il semble que la propriété agglutinante puisse, d'ailleurs, se développer dans les humeurs, à la suite de l'injection de certaines

[1] Bordet et Gengou. *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, p. 289.
[2] Gengou. *Arch. intern. de Pharmacol. et Therap.*, 1899, p. 300.

substances chimiques telles que le gaïacol ; bien plus, on sait, depuis les recherches de Malvoz [1], que des substances chimiques, telles que la formaline, la solution de sublimé à 0,07 p. 1 000, l'alcool fort, l'eau oxygénée la déterminent lorsqu'on les mélange en parties égales avec une culture de bacille d'Eberth. Les solutions de vésuvine et de safranine à 1 p. 1 000, mélangées dans la proportion de 3 gouttes pour 1 cent. cube d'émulsion de bacille d'Eberth provoquent la formation d'amas absolument typiques, la fibrine diluée, les acides acétique et lactique ont aussi un pouvoir agglutinant.

Examinant les cendres de 22 sérums agglutinant le bacille d'Eberth et de 18 sérums normaux, débarrassés de toute trace d'hémoglobine, A. Werner et S. Ismaïlova [2] ont vu que, tandis que les sérums normaux ne contiennent que des traces de fer, tous les sérums agglutinants examinés en contiennent des quantités appréciables. La présence du fer dans le sérum tiendrait à la destruction énorme de globules rouges qui se produit au cours de la fièvre typhoïde.

In vitro, les auteurs ont pu, d'autre part, constater qu'un mélange de glycérophosphate de fer ou de n'importe quel sel ferrique avec le glycérophosphate de soude en solution à $\frac{1}{10\,000}$ agglutine le bacille d'Eberth. L'injection de ces substances au lapin détermine l'apparition d'un pouvoir agglutinatif élevé du sérum de cet animal vis-à-vis le bacille d'Eberth.

Etude de la substance agglutinable. — Il semble que dans le phénomène de l'agglutination, si l'agglutinine est contenue dans le sérum, la substance agglutinable est renfermée dans les microbes qui subissent l'agglutination. C'est l'opinion de Gruber, de Dieneur.

Pour Gruber [3], sous l'influence de l'agglutinine, la couche périphérique des microbes se gonfle, devient visqueuse et, par suite, adhère à la couche périphérique des microbes voisins. La théorie de Gruber

[1] Malvoz. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XI, 1897.
[2] A. Werner et S. Ismaïlova. *Soc. de biol.*, 13 juin 1903.
[3] Gruber. *Wiener. klin. Wochensch.*, 1896, n°s 11-12, p. 183 et 201.

n'est pas d'accord avec les faits. Pfeiffer, Bordet, Courmont n'ont pu voir ni pour le bacille d'Eberth, ni pour le bacille du tétanos de modification du microbe. Pour le vibrion cholérique, comme l'a montré Bordet[1], l'immobilisation et l'agglutination précèdent la transformation en granules qui sont d'ailleurs deux actes très différents puisque l'agglutination s'observe même si l'on chauffe le sérum à 60°, tandis que la transformation en granules ne s'observe qu'avec du sérum non chauffé.

La théorie de Dieneur, qui veut que l'agglutination résulte de l'enchevêtrement des cils des microbes, ne saurait être admise puisque l'on peut observer l'agglutination de certains microbes ne possédant pas de cils (bacille du tétanos, 1er vaccin charbonneux).

La substance agglutinable n'est pas renfermée dans le corps des microbes, Krauss[2] l'a démontré pour le vibrion cholérique, le bacille typhique, le bacille de la peste. Si à 10 gouttes de culture débarrassée de tout germe par la filtration sur bougie de porcelaine, on ajoute une goutte de sérum agglutinatif, on voit se former, après quelques heures de séjour à l'étuve, *des amas floconneux*, semblables à ceux qu'on aurait obtenus si on avait fait agir le même sérum sur une même culture non filtrée, riche en microbes.

La formation des amas ne s'obtient que si l'on met en présence, d'une part, sérum préventif, et, d'autre part, culture filtrée du microbe qui a servi à vacciner l'animal.

Ch. Nicolle[3] a confirmé les recherches de Krauss pour le colibacille, le bacille d'Eberth, le vibrion de Massaouah ; il a fait macérer pendant un mois dans du bouillon peptonisé et glycériné à 1 p. 100 des cultures de ces microbes ; il les répartit en ballons fermés, les chauffe pendant une heure à 60° et les abandonne pendant 2 mois à la température du laboratoire ; il les filtre sur filtre Chamberland. Si à 10 gouttes de cette macération on ajoute une goutte de colisérum et que l'on mette le mélange à l'étuve à 37°, on voit entre 5 et 15 heures, se produire une véritable agglutination.

[1] BORDET. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 193.
[2] KRAUSS. *Wien. klin. Woch.*, 30 avril 1897.
[3] CH. NICOLLE. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XII, 1898.

Les grains agglutinés ont même aspect que s'il s'agissait d'une culture de bactérie, même coloration grisâtre, même légèreté, même apparence floconneuse, ils sont seulement d'un volume un peu moindre. Au microscope, ils sont absolument semblables à des amas microbiens, et il serait impossible, si l'on n'était prévenu, de les en distinguer ; on dirait des microbes accolés; ils se colorent d'ailleurs par les couleurs d'aniline et ne prennent pas la méthode de Gram.

Le phénomène observé par Krauss diffère de l'agglutination microbienne par la lenteur de la réaction, mais il n'y a là, comme l'a montré Nicolle, qu'une distinction apparente; si l'on ajoute, en effet, à la macération de coli, un microbe différent, tel que le bacille d'Eberth, qui n'est pas agglutiné par le coli-sérum, on voit cependant, à la suite de l'adjonction du bacille d'Eberth, l'agglutination se produire, comme si les microbes avaient été collés par la substance agglutinable du bactérium coli.

Les microbes n'ont donc comme effet que de rendre plus apparent le phénomène de l'agglutination, qui peut se produire sans eux; on peut d'ailleurs remplacer les microbes par des substances inorganiques, par exemple par de la poudre de talc. La substance agglutinable est répandue dans toute la culture: dans le bouillon de culture, puisqu'elle persiste malgré la filtration ; dans le corps des microbes, comme l'a vu Ch. Nicolle, puisque les microbes qui sont restés sur le filtre (après lavage préalable pour les débarrasser du bouillon), émulsionnés dans l'eau distillée, sont agglutinés au même titre que s'ils étaient encore dans le bouillon de culture.

La substance agglutinable semble, selon l'âge de la culture, être répartie inégalement entre le bouillon et le corps du microbe : dans les cultures jeunes, le bouillon en contient moins que le corps des microbes; dans les cultures vieilles, au contraire, comme l'a vu Ch. Nicolle, le corps des microbes devient moins riche que le bouillon.

La substance agglutinable est très résistante aux divers agents physiques et chimiques. Widal et Sicard [1] avaient déjà montré que les bacilles tués par la chaleur ou par le formol, conservaient la faculté

[1] WIDAL et SICARD. *Soc. de biol.*, 30 janvier 1897.

d'être agglutinés par le sérum. Ch. Nicolle a vu que la substance agglutinable qui passe dans le bouillon, résistait aussi à l'action de la chaleur à 120 et même 140°, au froid, à la dessication, aux divers antiseptiques ; il a vu, d'autre part, qu'elle était soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Le phénomène de l'agglutination doit être rapproché de la coagulation, de la précipitation ; il semble, par suite, que les agents physiques influent sur la rapidité et l'intensité de l'agglutination microbienne comme sur celle de la précipitation des solutions ou émulsions d'organes. L'agitation du milieu active aussi l'agglutination comme l'agitation de tout précipité naissant en active la formation.

CHAPITRE IX

SÉRODIAGNOSTIC[1]

Parmi les propriétés du sérum que nous avons étudiées dans les chapitres précédents, il en est une, la propriété agglutinante, que la découverte du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde par Widal a fait passer du domaine du laboratoire où elle était confinée dans celui de la clinique journalière ; elle sert de base, en effet, à une méthode nouvelle de diagnostic des maladies infectieuses.

La méthode du sérodiagnostic est basée sur ce fait d'observation apporté par Widal, à savoir que la réaction agglutinante n'est pas une *réaction d'immunité*, comme l'avait proclamé Pfeiffer, mais une réaction d'*infection contemporaine de la période d'infection*[2].

Réaction d'infection, la réaction agglutinante va pouvoir être utilisée, non plus seulement au diagnostic bactériologique d'espèces microbiennes voisines, telles que le choléra et les pseudo-vibrions, le bacille d'Eberth et les espèces typhimorphes comme l'avait proposé Pfeiffer, mais au diagnostic des maladies elles-mêmes.

Ce procédé de sérodiagnostic dont la valeur a été confirmée pour la fièvre typhoïde par tous les bactériologistes a été bientôt généralisé à la plupart des autres maladies infectieuses sans toutefois que la clinique, comme nous le verrons dans la suite, en ait retiré des éléments de diagnostic aussi précis que pour la fièvre typhoïde.

§ Ier. — Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

Technique de Widal. — Le procédé de sérodiagnostic le plus simple, le plus rapide, le plus sensible aussi, celui qui a rallié tous les suffrages, est le procédé *extemporané*.

Il n'est pas besoin que le sérum qui va servir à pratiquer le sérodiagnostic ait

[1] Widal. *Congrès de Nancy*, 8 août 1896 ; Widal et Sicard. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, mai 1897.

[2] Déjà en 1892, MM. Chantemesse et Widal avaient montré que le pouvoir préventif pouvait apparaître non seulement pendant la convalescence de la fièvre typhoïde comme l'avait dit Stern, mais déjà pendant la période active de la maladie.

été recueilli aseptiquement par ponction de la veine, il suffit de quelques gouttes prélevées par piqûre du doigt; on fait pendre la main du malade hors du lit, de façon à ce qu'elle occupe une position déclive, on pique avec la pointe d'une lancette la pulpe d'un doigt que l'on a préalablement lavé antiseptiquement puis desséché, on exprime le doigt par massage depuis la racine jusqu'au niveau de la piqûre et l'on recueille quelques gouttes de sang dans un tube de verre court et de petit calibre. On attend la séparation du caillot et du sérum qui, parfois, commence à se produire au bout de quelques minutes. Si cette séparation tarde à s'établir, il suffit, pour la hâter, de décoller avec une pointe stérilisée le caillot adhérent aux parois du tube.

Le sérum peut se conserver plusieurs jours, même s'infecter, sans que, pour cela, le pouvoir agglutinant soit sensiblement modifié. La persistance de quelques globules rouges ou la dissolution de l'hémoglobine dans le sérum ne nuit en rien à la réaction.

Le choix de la culture à employer [1] pour la réaction demande plus de précaution que n'en réclame la prise du sang; on utilisera de préférence une culture en bouillon âgée de 24 heures; on évite ainsi les pseudo-amas qui se forment quelquefois spontanément dans les vieilles cultures. On peut d'ailleurs, à la rigueur, se servir d'une vieille culture, si l'examen préalable a montré qu'il n'existe pas de pseudo-amas, ou bien encore délayer dans du bouillon vierge une culture fraîche de bacilles typhiques sur gélose. Dans tous les cas, on doit, avant de rechercher la réaction, s'assurer, par l'examen au microscope, que les gouttes mêmes qui vont servir au sérodiagnostic, ne contiennent que des bacilles mobiles, bien isolés les uns des autres, et qu'il n'existe pas d'amas. L'épreuve terminée, on prélève avec deux pipettes de même calibre, dix gouttes de la culture et une goutte du sérum du malade qu'on soupçonne atteint de fièvre typhoïde, on les mélange dans un verre de montre ou sur une lame, puis l'on en prélève une goutte que l'on place entre lame et lamelle.

L'examen microscopique doit être fait avec un objectif à sec de fort grossissement, sans condensateur Abbé ; la préparation est éclairée par le miroir concave, et l'on diaphragme légèrement. La mise au point est un peu délicate et il faut éviter d'écraser la préparation avec l'objectif, car on dissocierait les amas et l'on chasserait le liquide à la périphérie de la préparation : les quelques globules rouges qui ont persisté dans le sérum après la coagulation du sang aident, en général, à la mise au point.

Lorsque le sérum provient d'un malade atteint de fièvre typhoïde, on aperçoit alors, en général immédiatement, des amas de bacilles agglutinés les uns aux autres, et entre ces amas, des bacilles libres et mobiles plus ou moins nombreux.

[1] Rappelons que, comme l'ont montré Widal et Sicard, les bacilles tués par une exposition de trois quarts d'heure à une température de 57 à 60° et surtout les bacilles tués par le formol en solution à 1 p. 150, conservent la propriété d'être agglutinés par le sérum des typhiques.

On peut, dans ce cas, porter un diagnostic pour ainsi dire instantané. Si la préparation est agitée de nombreux mouvements browniens, on la laisse reposer pendant un 1/4 d'heure ou une 1/2 heure et on l'examine à nouveau : on assiste d'abord, dans ce cas, à la simple formation des centres agglutinatifs ; les bacilles se rapprochent en îlots, mais ils ne sont pas encore tassés ; il se fondent ensuite par pression réciproque et ne sont plus isolables pour l'œil au centre de l'amas.

Lorsque le pouvoir agglutinatif est intense, les bacilles forment d'emblée, par leur réunion, des îlots compacts à la périphérie comme au centre.

Pour que la réaction soit caractéristique, la préparation doit présenter des amas nombreux, confluents, parsemant tous les points du champ microscopique, à la façon des îlots d'un archipel.

Dans quelques cas, les espaces qui séparent les amas s'éclaircissent, si bien qu'au bout d'une heure ou deux, l'on ne voit plus guère que des îlots d'agglutination.

Souvent les bacilles isolés restent encore nombreux et plus ou moins mobiles entre les amas, alors même que le pouvoir agglutinatif est intense, comme si les bacilles en amas avaient accaparé presque toute la substance agglutinante.

La réaction agglutinante peut être perceptible à l'œil nu si l'on emploie un des *procédés lents* suivants :

A *une culture en bouillon déjà formée* et âgée de un ou deux jours, on ajoute le sérum typhique recueilli aseptiquement ; on laisse le mélange à la température de la chambre ou à l'étuve à 37°. Si le sérum est doué d'une forte puissance agglutinative, déjà, après quelques heures, on voit la culture perdre son trouble uniforme, devenir grumeleuse et finir par se clarifier complètement par précipitation au fond du tube des amas bacillaires.

Si le sérum est moins actif, un précipité plus ou moins abondant se dépose au fond du tube, la culture devient boueuse, même granuleuse dans toute sa hauteur, mais n'arrive pas à la clarification.

On peut encore chercher comment le sérum impressionne les *bacilles à l'état naissant* : on mélange dans la proportion de 1 à 10 le sérum à du bouillon vierge, on ensemence le mélange avec du bacille d'Eberth, on met à l'étuve à 37°. Durant les premières heures, la culture paraît mal se développer, mais au bout de 12 à 24 heures, le tube a pris un aspect caractéristique qui fait ressembler la culture à une culture de streptocoques ; les microbes se sont amassés au fond du tube pour y former un précipité de petits flocons [blanchâtres ; le liquide reste clair.

Dans l'un et l'autre de ces procédés lents, il est nécessaire de compléter l'examen à l'œil nu par l'examen au microscope.

Lorsqu'on a constaté l'existence du pouvoir agglutinatif d'un sérum, il est nécessaire, comme l'ont montré Widal et Sicard, de mesurer, d'une façon précise, le degré de ce pouvoir agglutinatif, on évite ainsi certaines causes d'erreur tenant à ce que quelques sérums normaux et surtout quelques serums d'individus

malades, atteints d'autres maladies que de la fièvre typhoïde, même dilués au 10e, peuvent avoir, à un léger degré, le pouvoir agglutinatif.

Un premier examen fait dans les conditions ordinaires au 10e, sert de guide et permet de voir approximativement si le pouvoir agglutinatif est faible, moyen ou intense.

Si le pouvoir agglutinatif a semblé faible ou moyen, on commence par faire deux dilutions, l'une à 1 p. 50, l'autre à 1 p. 100, c'est-à-dire qu'à une goutte du mélange au 10e, on ajoute 4 ou 9 gouttes de bouillon.

Les gouttes mélangées doivent être aussi égales que possible; dans ce but, on se sert de pipettes préparées de la façon suivante : on coupe des segments de tubes de verre de 20 à 25 centimètres de longueur; on les bouche avec de la ouate à leurs deux extrémités, on les stérilise. On étire un des tubes en son milieu, on brise la partie médiane de l'effilure et l'on obtient ainsi deux pipettes jumelles dont les extrémités sont de calibre sensiblement égal.

Si une préparation microscopique, faite avec le tube contenant une dilution à 1 p. 50, ne présente, après un quart d'heure ou une demi-heure, aucune tendance à l'agglutination, on fait des dilutions plus faibles à 1 p. 40, 1 p. 30 1 p. 20. Si, au contraire, la dilution à 1 p. 50 donne des amas au microscope, alors que la dilution à 1 p. 100 n'en donne pas, on fait de nouvelles dilutions à 1 p. 60 et à 1 p. 80, pour saisir la limite du pouvoir agglutinatif qui doit se trouver comprise entre 1 p. 50 et 1 p. 100.

Si la dilution à 1 p. 100 donne des amas, on fait de nouvelles dilutions à 1 p. 150 et 1 p. 200, et l'on poursuit jusqu'à ce qu'on ait obtenu une dilution qui ne donne pas de centres agglutinatifs *sur une préparation faite depuis deux heures.*

Si le pouvoir agglutinatif est très intense, on a tout avantage à le mesurer en opérant par dilutions successives, en ajoutant chaque fois à une goutte du mélange précédent, 9 gouttes de culture de bacille d'Eberth. La limite exacte du pouvoir agglutinatif est parfois assez délicate à fixer, il faut toujours s'arrêter au moment où l'on ne trouve plus de centres agglutinatifs assez nets pour ne laisser aucun doute dans l'esprit.

Intensité du pouvoir agglutinatif. — Il présente des variations très grandes suivant les sujets, et suivant les périodes de la maladie, il est dit très faible, lorsqu'il est inférieur à 1 p. 100 ; faible entre 1 p. 100 et 1 p. 200, moyen entre 1 p. 200 et 1 p. 500, intense entre 1 p. 500 et 1 p. 2 000, très intense lorsqu'il dépasse 1 p. 2 000. Dans quelques cas exceptionnels, l'intensité du pouvoir agglutinatif peut atteindre, comme l'a observé Widal, 1 p. 12 000.

Epoque d'apparition. — L'époque d'apparition du pouvoir agglutinatif est variable selon les cas; on observe cependant en général la

réaction à partir du 7e jour de la maladie ; la date la plus précoce observée par Widal a été le 3e jour de la maladie, d'autres auteurs ont noté la réaction au 4e et même au 2e.

La réaction peut être retardée dans son apparition, au 8e, 10e, 22e et même 31e jour : exceptionnellement elle peut n'apparaître qu'au début de la convalescence (Achard), ou au cours d'une rechute (Thoinot et Cavasse), elle peut enfin manquer comme Widal l'a constaté 1 fois sur 163 examens.

Courbe du pouvoir agglutinatif. — Au cours de la fièvre typhoïde, la courbe du pouvoir agglutinatif a une évolution variable et imprévue d'un cas à l'autre. Tantôt le pouvoir agglutinatif est peu élevé au début de la maladie, et s'élève progressivement pendant la période d'état et pendant la période de déclin, tantôt ce pouvoir reste durant tout le cours de l'affection, ce qu'il était dès les premiers jours, tantôt il décroît pendant la période de défervescence. On observe parfois d'un jour à l'autre, des variations inattendues dans le pouvoir agglutinatif du sérum ; mêmes variations d'un malade à l'autre, il semble que chaque typhique fournisse la réaction agglutinante à sa façon.

La réaction agglutinante s'atténue le plus souvent dans les premières semaines ou dans les premiers mois de la convalescence, elle peut même disparaître complètement à cette époque. Le plus souvent cependant, elle persiste pendant les premiers mois qui suivent la défervescence, et permet, par suite, un diagnostic rétrospectif. La réaction peut subsister pendant plusieurs années, jusqu'à 26 ans après la maladie ; le pouvoir agglutinatif peut être considérable, 1 p. 8 000, chez un sujet guéri depuis huit ans (Widal et Sicard) ; il n'est plus soumis en général aux variations que l'on observe pendant la période d'infection.

Valeur diagnostique. — La réaction agglutinante est rigoureusement spécifique [1], et l'on peut affirmer qu'un individu, dont le sérum agglutine au 50e le bacille d'Eberth, a, ou bien a eu la fièvre typhoïde ou *une infection éberthienne.* L'introduction en clinique de la méthode du sérodiagnostic a singulièrement modifié d'ailleurs le cadre de la

[1] Les divers échantillons de bacille d'Eberth sont d'autre part sensiblement égaux vis-à-vis de la réaction agglutinante, et peuvent, comme l'ont montré Widal et Sicard après étude de 26 échantillons, servir sans distinction pour le sérodiagnostic.

fièvre typhoïde elle a permis de rattacher à cette maladie des cas étiquetés jusque-là embarras gastrique fébrile et surtout des affections locales, à bacille d'Eberth, dont la nature exacte eut passé autrefois inaperçue. Il en était ainsi dans un cas de cholécystite à bacille d'Eberth, observé par Bezançon et Philibert. La constatation d'un pouvoir agglomératif à 1 p. 600 du sérum permit dans ce cas le diagnostic.

Le sérum typhique peut conserver ses propriétés agglutinatives après 4 mois de dessiccation ; il en est de même du sang desséché qui, dilué dans du bouillon au 1/10 et au 1/20e, agglutine le bacille d'Eberth, mais moins activement que le sang ou le sérum liquide (Widal et Sicard) [1].

Au point de vue pratique, cette propriété qu'a le sang desséché sur certaines substances de conserver son pouvoir agglutinatif, peut être utilisée pour assurer un diagnostic à distance. Elle peut être exploitée dans certaines conditions, par l'hygiène publique et par la médecine légale, comme l'ont fait au Canada Johnston et Taggart [2].

Propriétés agglutinantes des humeurs. — Le sang est l'humeur de l'économie qui possède au maximum le pouvoir agglutinatif vis-à-vis du bacille d'Eberth. Le plasma a un pouvoir agglutinatif un peu plus élevé que le sérum. La sérosité des vésicatoires le possède à un haut degré. Les diverses membranes de l'organisme laissent diffuser plus ou moins aisément la matière agglutinante contenue dans le plasma ; dans l'urine, la réaction ne se fait que d'une façon inconstante, elle apparaît et disparaît d'un jour à l'autre ; le pouvoir agglutinatif est très faible et dépasse rarement 1/10, alors même que le pouvoir agglutinatif du sérum sanguin est considérable. Le liquide d'œdème, la sérosité du pus, les sérosités péritonéale, pleurale, péricardique, présentent un pouvoir agglutinatif plus ou moins puissant. Le pouvoir agglutinatif peut cependant manquer, dans le liquide pleural, comme l'a vu Menetrier. Cette absence du pouvoir agglutinatif se présente, d'après Courmont, dans les cas où il existe du bacille Eberth dans l'épanchement.

Le phénomène de l'agglutination peut s'observer encore, comme

[1] Widal et Sicard. *Soc. de biol.*, 10 sept. 1897.
[2] Johnston et Taggart. *Presse médicale*, Paris, 1896, n° 104.

l'ont vu Achard et Bensaude[1], Thiercelin et Lenoble[2], avec le lait de nourrices atteintes de fièvre typhoïde, avec les larmes et avec l'humeur aqueuse. Dans les larmes, le pouvoir agglutinatif n'existe que dans la sécrétion naturelle, que l'on peut toujours facilement recueillir dans l'angle interne de l'œil, au niveau du cul-de-sac lacrymal, il manque dans la sécrétion provoquée par une irritation de la conjonctive ; dans l'humeur aqueuse, ce pouvoir agglutinatif est faible et inconstant. La bile humaine a donné la réaction 1 fois sur 2, celle-ci manque dans le liquide céphalo-rachidien, le liquide des vésicules séminales (Widal et Sicard).

La réaction agglutinante peut passer de la mère au fœtus (Widal et Sicard), mais ce passage est inconstant et en général incomplet (Etienne, Charrier et Apert, Achard et Bensaude).

Séropronostic de la fièvre typhoïde. — Etudiant avec soin la courbe du pouvoir agglutinant du sérum dans les différentes formes de la fièvre typhoïde, et chez un malade aux diverses phases de l'infection, Paul Courmont[3] a cherché à en tirer des déductions applicables au pronostic de la fièvre typhoïde que nous allons rappeler.

Dans la fièvre typhoïde normale d'intensité moyenne, le pouvoir agglutinatif décrit une courbe ascendante, puis descendante, sans plateau (courbe en clocher). Le fastigium de la courbe est atteint en général au moment où la fièvre va céder.

Dans les formes très atténuées de la fièvre typhoïde, la séroréaction est souvent retardée et le pouvoir agglutinant n'est pas très élevé.

Dans les formes graves, hypertoxiques, prolongées ou compliquées, la courbe est irrégulière, oscillante, traînante.

D'une façon générale, un pouvoir agglutinatif élevé est un bon élément de pronostic, tandis qu'un pouvoir peu élevé est d'un mauvais pronostic, mais seulement s'il s'agit de fièvre typhoïde à température peu élevée, car dans les formes bénignes de la maladie, le pouvoir agglutinatif est souvent faible. Ces formes ont présenté, en

[1] Achard et Bensaude. *Acad. des Sciences*, 28 sept. 1896.
[2] Thiercelin et Lenoble. *Presse médicale*, 1896, p. 374.
[3] P. Courmont. *Séropronostic de la fièvre typhoïde*, Thèse de Lyon, 1897.

général, un pouvoir agglutinant peu élevé lors de la première atteinte qui a été d'ordinaire peu accusée (P. Courmont).

Widal, Thiercelin et Lenoble ont montré la persistance de la réaction agglutinante chez les convalescents en imminence de rechute.

Il semble que la rechute soit plus fréquente dans les formes à pouvoir agglutinant peu élevé et à séroréaction retardée (P. Courmont).

Nous ne pensons pas, comme il ressort des observations de Widal et Sicard, que l'intensité du pouvoir agglutinatif, mesuré dès les premiers jours de la maladie, puisse renseigner sur l'évolution de la maladie.

La courbe du pouvoir agglutinatif suivie pendant toute la durée de la maladie, a une évolution variable et imprévue d'un cas à l'autre. Tantôt le pouvoir agglutinatif est peu élevé au début de la maladie et s'élève progressivement pendant la période d'état et pendant la période de déclin, tantôt ce pouvoir reste, durant tout le cours de l'affection, ce qu'il était dès les premiers jours ; tantôt il décroît pendant la période de déclin.

Dans les cas mortels, Widal et Sicard ont vu l'intensité du pouvoir agglutinatif diminuer considérablement avant la mort ; ces faits sont vraisemblablement en rapport avec un état de collapsus qui gagne tous nos organites et empêche les cellules chargées de secréter la substance agglutinante, d'accomplir leur fonction. A part ces faits, nous ignorons encore les raisons sans doute fort complexes, qui font varier la puissance de la réaction agglutinative. Il semble que chaque typhique fournit la réaction agglutinante à sa façon. L'infection impressionne nos humeurs et nos tissus, et l'organisme fait en partie le reste, suivant son aptitude individuelle, suivant une véritable idiosyncrasie (Widal et Bezançon[1]).

§ II. — Sérodiagnostic du paratyphus.

On désigne sous le nom de paratyphus des états infectieux ayant la plupart des caractères cliniques de la fièvre typhoïde, mais s'en

[1] WIDAL et BEZANÇON. Art. Diagnostic des maladies infectieuses. *Traité de path. génér. de Bouchard*, t. VI.

53

distinguant cependant : 1° par le faible pouvoir agglutinant du sérum des malades vis-à-vis du bacille d'Eberth ; 2° par la présence dans le sang de bacilles appartenant à une race voisine mais distincte du bacille d'Eberth.

Depuis les premiers cas observés par Achard et Bensaude [1], les observations de paratyphus se sont multipliées et on peut en compter aujourd'hui au moins 80 observations [2].

L'étude des bacilles paratyphiques a permis de distinguer deux espèces (A et B), le type A se rapprochant davantage du bacille d'Eberth, le type B davantage du colibacille.

Dans les cas de paratyphus, tantôt le sérum n'agglutine pas le bacille d'Eberth (Hunermann, Gwynn), tantôt la réaction n'est positive qu'au 20e et encore faiblement (Coleman et Buxton), tantôt, il y a une réaction agglutinante passagère au 100e, comme dans les cas de Conradi, Drigalsky et Jurgens.

Le sérum agglutine le bacille paratyphique au $\frac{1}{50}$, au $\frac{1}{200}$ et même au $\frac{1}{1000}$ ou au $\frac{2}{2000}$.

La réaction agglutinante du sérum est différente pour chacun des deux types ; Brion et Kayser [3] ont vu qu'un sérum de lapin agglutinant le type A, dans la proportion de $\frac{1}{2500}$ était inactif vis-à-vis du type B, vis-à-vis du bacille d'Eberth et des bacilles voisins.

§ III. — **Sérodiagnostic de la psittacose.**

Au cours de la maladie de ce nom due au bacille de Nocard, le sérum des malades peut acquérir la propriété agglutinante, il en était ainsi dans deux cas de Nicolle [4], dans lesquels le sérum agglutinait le bacille de Nocard à $\frac{1}{50}$ et à $\frac{1}{60}$; par contre, ce même auteur a vu la réaction manquer dans 4 autres cas, conformément aux observations antérieures de Gilbert et Fournier [5].

[1] Achard et Bensaude. Infections paratyphoïdiques, *Soc. méd. des hôp.*, 27 nov. 1896.

[2] Lévi Sirugue. Le paratyphus, Revue critique in *Arch. gén. de méd.*, 1903, p. 1686 ; — Brion. *Deutsche Klinik*, 1903 ; — Brill. *Med. Record.*, 29 nov. 1902 ; — Johnston. *Amer. jour. o f med. Soc.*, août 1902.

[3] Brion et Kayser. *Münch. med. Woch.*, 15 avril 1902.

[4] Nicolle. *Arch. provinc. de méd.*, 1889, I, p. 62.

[5] Gilbert et Fournier. *Acad. de méd.*, 20 oct. 1896.

§ IV. – Sérodiagnostic du choléra.

La technique est la même que pour la fièvre typhoïde; Achard et Bensaude [1] conseillent de se servir d'une émulsion d'une culture sur gélose, fraîche de 24 heures diluée dans du bouillon ; le vibrion cholérique formant, en général, un voile sur les milieux de culture liquides. Comme le sérum normal de l'homme peut agglutiner le vibrion cholérique, il faut se servir de sérum dilué et rechercher l'agglutination au 10e ou mieux au 15e ; Pfeiffer et Kolle ont en effet obtenu une agglutination du vibrion indien avec du sérum d'individu sain, dilué au 10e.

Dans 12 cas de choléra sur 13 au cours desquels ils ont pu examiner le sérum, Achard et Bensaude ont constaté l'existence de la propriété agglutinante du sérum des malades vis-à-vis du vibrion indien; la plupart des échantillons de sérum agglutinaient le vibrion au 20e, un d'eux au 100e.

Etant donné la pluralité des races de vibrions cholériques, il était intéressant de voir si un même sérum de cholérique agglutinait d'une façon sensiblement égale les divers échantillons de vibrions cholériques. Achard et Bensaude ont vu que les échantillons de vibrion indien, de Shanghaï, de Constantinople, de Paris, 1884, etc. étaient seuls agglutinés par le sérum des cholériques, tandis, qu'au contraire, les vibrions de Finkler et Prior, le vibrio Metchnikowi, qui ne sont pas pathogènes pour l'homme, et le vibrion de Massaouah (dont la nature cholérigène ne semble cependant pas douteuse, mais qui, d'autre part, ne présente pas le phénomène de Pfeiffer et n'est pas agglutiné par le sérum des animaux vaccinés contre le vibrion indien) n'étaient pas agglutinés.

Bien que la recherche de la réaction agglutinante présente des difficultés plus grandes dans le choléra que dans la fièvre typhoïde, on peut, avec Achard et Bensaude, espérer qu'elle pourra être substituée avec avantage à l'examen bactériologique des selles, dans les cas où il s'agit de déterminer promptement la véritable nature d'une épidémie suspecte.

[1] Achard et Bensaude. *Presse méd.*, 26 sept. 1896, et *Soc. méd. des hôp.*, 23 avril 1897.

§ V. — Sérodiagnostic de la peste.

Le sérum des malades atteints de la peste agglutine le coccobacille de Yersin, mais la réaction n'apparaît que pendant le second septénaire ; celle-ci n'est alors que de 1 p. 10, et n'atteint 1 p. 50 que pendant le troisième et le quatrième septénaire. Elle manque d'ailleurs dans les cas de pneumonie pesteuse et de septicémie (Zabolotny [1]).

§ VI. — Sérodiagnostic de la morve.

Le sérum des malades et celui des chevaux atteints de morve, paraît jouir des propriétés agglutinantes à l'égard du bacille de la morve (Foulerton [2], Méry et Bourges), mais le bacille peut être également agglutiné par le sérum de sujets atteints d'autres affections.

§ VII. — Sérodiagnostic du tétanos.

Dans le tétanos, le bacille de Nicolaier subit déjà le phénomène de l'agglutination d'une façon typique quand on le mélange à du sérum normal de cheval (Bordet, Achard et Bensaude), la réaction est cependant plus marquée avec le sérum des chevaux tétaniques.

Chez l'homme, la propriété agglutinante manque dans le sérum des malades atteints de tétanos (Achard et Bensaude, Weinberg).

En employant le procédé de la culture, dans le vide, Sabrazès et Rivière [3] ont observé la réaction agglutinante chez l'homme au 8ᵉ jour d'un tétanos grave.

§ VIII. — Sérodiagnostic de la diphtérie.

Dans la diphtérie, le sérum des malades ne possède pas le pouvoir agglutinatif; d'après Nicolas [4], ce pouvoir n'apparaît qu'à la suite d'injections de sérum antidiphtérique.

[1] Zabolotny. *Deutsche med. Wochens.*, 19 juin 1897.
[2] Foulerton. *Lancet*, 1 may 1897.
[3] Sabrazès et Rivière. *Soc. de biol.*, 27 juin 1897.
[4] Nicolas. *Soc. de biol.*, 5 déc. 1896 ; 25 juil. 1897 ; 10 sept. 1897

§ IX. — **Sérodiagnostic du charbon.**

Dans deux cas de pustule maligne, Achard n'a pu constater l'agglutination de la bactéridie par le sérum du malade.

§ X. — **Sérodiagnostic de la fièvre de Malte.**

La méthode du sérodiagnostic a contribué à définir et à préciser dans le cadre nosologique une affection qui sévit surtout sur les bords de la Méditerranée, et a été longtemps confondue avec la fièvre typhoïde ou avec la fièvre intermittente.

Dans cette affection le sérum des malades agglutine nettement, comme l'a vu Wright[1], le microcoque décrit par Bruce sous le nom de micrococcus Melitensis, comme étant l'agent de la maladie. La technique est la même que pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde; le pouvoir agglutinatif qui est, en général, assez intense, 1 p. 50 à 1 p. 1 000, apparaît dès la période d'infection ; il persiste longtemps après la guérison de la maladie.

§ XI. — **Sérodiagnostic de la dysenterie [2].**

Si les agents de la dysenterie sont multiples, il semble qu'on puisse aujourd'hui bien individualiser une forme de dysenterie bacillaire due à la présence d'un bacille, décrit pour la première fois par Chantemesse et Widal [3], retrouvé et étudié par Shiga [4], Kruse [5], Flexner [6], etc. Martinez et Lenz [7] ont pu appliquer la méthode de l'agglutination à l'étude des diverses races bactériennes isolées par les bactériologistes : Le sérum des animaux infectés par le bacille de Shiga agglutine à peu près au même taux

1 Whright. *British med. Journ*, 19 avril et 15 mai 1897 ; — *Lancet*, 6 mars 1897.
2 S. Broïdo. *Les dysenteries*, Th. Paris, 1903, Naud. édit.
3 Chantemesse et Widal. Sur les microbes de la dysenterie épidémique. *Bull. de l'Ac. de méd.*, 1888, p. 522.
4 Shiga. *Centr. f. Bakter.*, 1898, t. XXIII, p. 599 ; — *Zeitschrift. f. Hygiene*, Bd. XLI, p. 355.
5 Kruse. *Deutche med. Woch.*, 1900, n° 40, et 1901, n°s 23 et 24, 1903, n°s 1 et 3, n° 12.
6 Flexner. *Cent. f. Bakter.*, 1901, n° 12, Bd XXX.
7 Martinez et Lenz. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infect.*, Bd. XLI, H 3.

(1 p. 400), le bacille de Kruse et celui de Flexner; par contre, il n'agglutine que très faiblement (à 1 p. 25) les races décrites par Deycke, Strong, etc.

Vaillard et Dopter [1] ont vu, au cours de l'épidémie récente de Vincennes, le sérum des dysentériques agglutiner également le bacille retiré des selles de leurs malades et les bacilles de Shiga, de Kruse, de Flexner, de Pfühl.

Le sérum des malades atteints de dysenterie agglutine le bacille de la dysenterie, qui n'est agglutiné ni par le sérum des sujets sains, ni par celui des sujets atteints d'affection autre que la dysenterie (Shiga).

Shiga, qui a cherché la séroréaction sur des centaines de dysentériques, a trouvé que, le plus souvent, la réaction est positive; elle est en raison directe de la gravité de la maladie (1 p. 30), quelque fois moins.

Kruse a vu également le sérum des dysentériques agglutiner le bacille, au septième jour, au $\frac{1}{50}$, et même au millième.

Vaillard et Dopter ont observé lors de l'épidémie de Vincennes, une réaction agglutinante positive avec le sérum des dysentériques, tandis qu'ils ont vu que le sérum des sujets atteints de dysenterie chronique tropicale ou de diarrhée de Cochinchine, n'agglutinait pas le bacille. La réaction est faible ou nulle dans la dysenterie bénigne, bien accusée dans les dysenteries moyennes ou graves. Elle n'apparaît que vers la deuxième semaine après le début de la maladie.

§ XII. — **Sérodiagnostic dans les affections saprophytiques**

La méthode du sérodiagnostic peut être appliquée au diagnostic des affections dues aux microbes saprophytiques, tels que le colibacille, le pneumocoque, le proteus, etc.

Dans ces maladies, la réaction agglutinante, comme il ressort des travaux de F. Bezançon et V. Griffon pour le pneumocoque, et de Nobécourt [2] pour le colibacille, n'est souvent appréciable que

[1] Vaillard et Dopter. *Presse médicale*, 1903.
[2] Nobécourt. *Soc. de biol.*, 26 nov. 1898.

si on soumet à l'épreuve du sérum, non pas un échantillon quelconque de l'espèce microbienne, comme cela peut se faire pour la fièvre typhoïde (Widal et Sicard), mais l'échantillon même qui a servi à déterminer l'infection.

Infections à colibacille. — Pour les infections à colibacille, la technique à employer est la même que pour la sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Il faut cependant se rappeler que le sérum de l'homme sain agglutine dans des proportions variables le colibacille (Widal, Courmont).

Les observations dans lesquelles a été mensuré le pouvoir agglutinatif ont seules de la valeur. Dans ces conditions, rares sont les faits où le sérum des malades agglutinait le colibacille, agent de la maladie ; il en était ainsi dans un cas de thyroïdite suppurée rapporté par Widal et Nobécourt[1].

Lesage[2] a cherché à appliquer la méthode du sérodiagnostic aux infections gastro-intestinales des jeunes enfants ; le sérum des malades a des propriétés agglutinantes, mais seulement vis-à-vis du colibacille retiré des selles. L'absence de mensuration du pouvoir agglutinatif dans ces expériences, diminue l'importance de ces constatations. Dans les infections gastro-intestinales d'été, comme l'a montré M. Nobécourt, le sérum n'a en effet que rarement vis-à-vis du colibacille un pouvoir agglutinatif supérieur à celui du sérum d'enfant sain, alors même qu'on se sert pour la réaction du colibacille isolé des selles du malade.

Infections à proteus. — Dans les infections à proteus, Lannelongue et Achard[3] ont vu que le sang du cadavre agglutinait l'échantillon trouvé à l'autopsie, et ont indiqué ce fait comme un moyen de diagnostic rétrospectif permettant de distinguer une infection à proteus ayant existé pendant la vie, d'une simple infection agonique.

Infections à streptocoque et à staphylocoque. — Le sérum des malades s'est montré le plus souvent sans action sur le *streptocoque*. Bensaude a obtenu cependant dans deux cas une agglutination abso-

[1] WIDAL et NOBÉCOURT. *Sem. méd.*, 4 août 1897.
[2] LESAGE. *Soc. de biol.*, 16 oct. 1897.
[3] LANNELONGUE et ACHARD. *Acad. des Sciences*, 5 oct. 1896.

lument typique caractérisée par la formation de véritables amas bien distincts des grumeaux que donne habituellement le streptocoque dans les cultures en bouillon.

La propriété agglutinante n'a pu être constatée dans le sang des malades atteints d'affection à *staphylocoque*; nous avons pu, par contre, la déceler facilement chez les animaux infectés, non seulement vis-à-vis du staphylocoque ayant déterminé l'infection, mais vis-à-vis d'un staphylocoque quelconque.

Sérodiagnostic des infections à pneumocoque. — Au cours des infections à pneumocoque, le sérum de l'homme acquiert la propriété d'agglutiner le pneumocoque, mais le phénomène ne peut être mis en évidence par la technique habituelle et la réaction n'est perceptible que si l'on recourt, comme l'ont montré MM. Bezançon et Griffon[1], à la culture directe du pneumocoque dans le sérum. Dans ces conditions, le sérum, agissant sur le pneumocoque à l'état naissant, est susceptible de déterminer une agglutination visible à l'œil nu ou au microscope.

TECHNIQUE. — Le sang doit être recueilli aseptiquement par piqûre dans la veine, ou plus simplement par application de ventouses scarifiées après nettoyage soigneux de la peau. Le sérum est distribué dans de petits tubes et ensemencé avec une trace de culture de pneumocoque, on porte le tube à l'étuve à 37° et on examine au bout de 15 à 16 heures. Lorsque l'ensemencement a été fait dans du sérum d'individu sain, on ne voit qu'un petit nombre de diplocoques encapsulés, nettement séparés les uns des autres. Lorsqu'il s'agit, au contraire, d'un sérum d'infection pneumococcique, le liquide apparaît tantôt trouble, et, dans ce cas, l'examen microscopique est nécessaire pour vérifier la réaction ; tantôt au contraire, absolument limpide, avec au fond du tube un dépôt sous forme de petits flocons indiquent nettement qu'il s'est produit une agglutination.

L'examen microscopique qui, ici, doit être pratiqué après fixation et coloration de la lamelle par le bleu de Kuhne, montre, soit de longues chaînettes enchevêtrées, soit de véritables amas dans l'intervalle desquels on ne voit plus d'éléments isolés.

La réaction agglutinante, toujours absente chez les sujets sains (100 observations), s'est montrée constante dans les cas de pneu-

[1] F. BEZANÇON et V. GRIFFON. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, juill. 1900 ; — GRIFFON. *L'agglutination du pneumocoque*. Thèse de Paris, 1900. Steinheil, édit.

monie ou d'infection pneumococcique (broncho-pneumonie, pleurésie purulente, endocardite, arthrite, etc.). Dans la pneumonie, la réaction agglutinante apparaît quelquefois au 3e ou 4e jour de la maladie, mais elle n'est généralement bien marquée que la veille de la défervescence, et son maximum coïncide souvent avec les phénomènes critiques de la défervescence.

Dans la convalescence de la maladie, on assiste de bonne heure, déjà au bout d'une semaine, à la diminution graduelle puis à la disparition du pouvoir agglutinant du sérum, qui peut cependant persister un mois, cinq semaines et même davantage.

La réaction agglutinante existe aussi dans les pneumonies secondaires à la grippe, à la fièvre typhoïde ; dans ce dernier cas, on peut trouver simultanément la réaction éberthienne et la réaction pneumococcique ; le pouvoir agglutinatif est en général très intense. Dans les broncho-pneumonies à pneumocoque, dans la pleurésie purulente à pneumocoque, l'endocardite, dans un cas d'arthrite à pneumocoque (Widal et Lesné), la réaction s'est montrée positive. La réaction n'a manqué que dans 6 cas de même ordre, d'infection sanguine généralisée, mortelle, à pneumocoque.

Bezançon et Griffon ont constaté la présence du pouvoir agglutinant dans le sang de malades atteints d'affections dont la nature pneumococcique, déjà soupçonnée, n'était cependant pas établie d'une façon certaine par la clinique et les recherches bactériologiques ; dans 4 cas de grippe, 2 cas de purpura, 3 cas de granulie, dans plusieurs cas de tuberculose pulmonaire chronique avec fièvre hectique, affections dans lesquelles on sait la fréquence des infections pneumococciques primitives, secondaires ou associées. Dans l'angine aiguë, enfin, 9 fois le sérum a présenté à un haut degré le pouvoir agglutinatif, trahissant ainsi la part que prend le pneumocoque dans cette affection polymicrobienne.

Tandis que dans la fièvre typhoïde on peut, comme l'ont montré Widal et Sicard, rechercher la réaction agglutinante avec un échantillon quelconque de bacille d'Eberth, dans les infections à pneumocoque, au contraire, la réaction agglutinante ne se manifeste pas toujours avec un échantillon quelconque de pneumocoque : à plusieurs reprises, Bezançon et Griffon ont observé qu'un sérum de

pneumonique n'agglutinait pas l'échantillon de pneumocoque de laboratoire qui servait à leurs expériences, mais agglutinait, par contre, le pneumocoque qu'ils isolaient de la bouche du malade chez lequel était fait le prélèvement du sérum.

Le plus souvent, le même sérum agglutine à la fois et un échantillon quelconque de pneumocoque et celui qui se trouve dans la bouche du malade, mais, d'ordinaire, l'agglutination est plus intense vis-à-vis du pneumocoque de la gorge que vis-à-vis du pneumocoque quelconque.

Ce fait, qui rend parfois difficile la recherche de la séro-réaction pneumococcique et lui enlève beaucoup de sa valeur pratique, présente un intérêt au point de vue pathogénique, il démontre en effet d'une façon péremptoire que la plupart des infections à pneumocoque ne relèvent pas d'une infection venue de l'extérieur, mais qu'elles sont dues à l'infection de l'organisme par le pneumocoque même qui se trouve dans la salive du malade, qui, ayant exalté sa virulence, a déterminé l'infection.

La constatation d'une réaction agglutinante positive dans le sérum n'a pas pour le diagnostic des affections saprophytiques la valeur qu'elle avait pour le diagnostic des maladies spécifiques comme la fièvre typhoïde; tandis que la constatation d'une séro-réaction positive vis-à-vis du bacille d'Eberth entraîne en effet le diagnostic de fièvre typhoïde, l'observation d'une agglutination vis-à-vis du pneumocoque ou du colibacille implique que ces microbes ont joué leur rôle dans la maladie, mais non qu'ils sont les agents de la maladie; ainsi, dans la fièvre typhoïde, le sérum pourra agglutiner le colibacille et le pneumocoque, ce qui signifiera seulement qu'au cours de la fièvre typhoïde, il y a eu infection secondaire par les saprophytes habituels, le pneumocoque, le colibacille. C'est ainsi que dans les angines, comme l'un de nous l'a soutenu avec V. Griffon, la réaction agglutinante sert bien à déceler l'intervention du pneumocoque, qui est constante, mais n'autorise pas à dire que le pneumocoque est l'agent unique de la maladie, puisque l'examen direct montre dans l'exsudat un grand nombre d'autres germes vis-à-vis desquels on pourrait peut-être constater, si la technique le permettait, que le sérum a aussi acquis un pouvoir agglutinant.

§ XIII. — Sérodiagnostic de la tuberculose.

La méthode du sérodiagnostic ne pouvait être appliquée au diagnostic de la tuberculose sans modification ; grâce à une ingénieuse technique, Arloing et P. Courmont [1] ont pu étendre la méthode au diagnostic de cette maladie et poser les règles du sérodiagnostic de la tuberculose.

Technique. — Le bacille tuberculeux se présentant dans les cultures liquides ou solides, sous forme de voile ou d'écailles constituées par des bacilles solidement agglomérés, la technique usuelle du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde n'est pas applicable au diagnostic de la tuberculose. La condition préalable est, comme l'a montré Arloing, d'avoir des cultures liquides homogènes de bacilles tuberculeux.

Pour obtenir des cultures homogènes de bacilles de Koch en milieu liquide, Arloing [2] est parti de cultures sur pomme de terre, dont les colonies, rapprochées, luxuriantes, ont un aspect gras et brillant.

Arloing repique ensuite les colonies qui se trouvent au fond du tube dans des ballons contenant du bouillon glycériné, mais au lieu d'apporter la semence à la surface en la laissant flotter, de façon à obtenir un voile, il l'immerge dans le liquide et a soin, chaque jour, d'agiter la culture pour combattre la tendance qu'a le bacille tuberculeux à végéter en grumeaux ; dans ces conditions, en effet, le bacille se développe comme le bacille d'Eberth ou le staphylocoque dans la masse liquide qu'il trouble uniformément.

L'examen sans coloration d'une goutte de cette culture montre des bâtonnets isolés les uns des autres, ayant la forme du bacille tuberculeux et jouissant d'une certaine mobilité ; l'examen, après coloration par la méthode de Ziehl, décèle les réactions colorantes propres au bacille tuberculeux [3] ; l'inoculation aux animaux détermine enfin la production de lésions tuberculeuses, comparables à celles que l'on obtient après inoculation de produits tuberculeux de virulence atténuée.

[1] Arloing et P. Courmont. *Gaz. des hôp.*, 1901 ; — *Presse médicale*, 1er sept. 1900.

[2] *Congrès de Montpellier*, 1898 ; *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 13 mai et 19 sept. 1898.

[3] Le bacille peut d'ailleurs perdre la propriété de se colorer par la méthode de Ziehl, comme l'a observé Arloing, sur des cultures jeunes de dixième ou de vingtième génération provenant d'une culture sur pomme de terre, mais dont les générations successives ont été très rapprochées les unes des autres. C'est là un fait qu'avait déjà signalé Ferran (de Barcelone) et que Marmorek a observé sur des cultures tuberculeuses développées en voile à la surface du bouillon ; si l'on examine en effet la mince pellicule qui se forme à la périphérie de l'écaille qui a servi à l'ensemencement, on voit que les bacilles qui constituent la pellicule ne se colorent pas par la méthode de Ziehl, mais prennent les matières colorantes à la manière des autres bactéries.

Pratiquement, comme l'ont montré Arloing et P. Courmont, si l'on veut avoir une culture homogène, on emploiera la technique suivante :

1° A. Le milieu le plus favorable est le bouillon de bœuf, peptoné à 1 p. 100 et glycériné à 6 p. 100 : ce bouillon est introduit dans des ballons à fond plat et de forme cylindrique (préférables aux ballons sphéroïdaux usuels, parce que les parois abruptes apportent un certain obstacle à l'ascension des colonies et à la formation du voile). Ces ballons doivent être à moitié remplis.

Le bouillon est ensemencé avec une culture homogène âgée de 20 à 40 jours environ, la quantité de semence apportée dans le bouillon doit être, dans chaque ensemencement, sensiblement égale. Le ballon est mis à l'étuve à 38°, 39°. La culture doit être agitée chaque jour, soit à la main, soit au moyen d'un petit agitateur électrique (P. Courmont)[1]. Les cultures âgées de 8 à 10 jours conviennent de préférence pour la recherche de la réaction ; avec des cultures datant de plus de 15 jours, l'adjonction de sérum agglutinant n'éclaircit qu'incomplètement la culture, à moins que le pouvoir agglutinatif ne soit très puissant. Courmont recommande de se servir de cultures d'une certaine viscosité, moussant bien par mélange avec l'air. Ces cultures doivent présenter un trouble tel que l'on voit difficilement par transparence un cercle tracé à l'encre sur le fond du flacon. On peut garder pendant une ou deux semaines une culture propice à l'étude du sérodiagnostic, en la retirant de l'étuve et en la mettant à la glacière, ou bien en la fixant par le formol.

Pour faire des recherches satisfaisantes sur l'agglutination des précédentes cultures par le sérum des tuberculeux, il est indispensable, d'après Arloing et Courmont, d'observer rigoureusement un certain nombre de précautions, jugées inutiles pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Comme pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, il faut prélever le liquide à la partie supérieure du ballon, attendu que le liquide du fond renferme presque toujours des amas spontanés ; il faut aussi vérifier que les bacilles qu'il renferme sont bien isolés et légèrement mobiles. L'agglutination doit être recherchée surtout à l'œil nu et complétée par l'examen au microscope.

1° Agglutination à l'œil nu ; c'est, d'après Arloing et Courmont, *le procédé de choix* :

Pour éviter le gaspillage des cultures, on se sert non de tubes à essai, mais de petits tubes stérilisés de 5 à 6 cent. de longueur et d'un petit diamètre. Ces tubes sont introduits dans un petit porte-tube disposé de telle façon que les tubes soient inclinés à 45° et non verticalement : on se sert en général de quatre tubes, pour la recherche du sérodiagnostic : dans le premier, qui servira de témoin, on mettra quelques gouttes de culture sans adjonction de sérum, dans les trois autres, un mélange de sérum et de culture homogène à des titres différents à 1 p. 5, à 1 p. 10, à 1 p. 20, c'est-à-dire 1 goutte de sérum pour 4, pour 9, pour 19 gouttes de culture.

[1] P. Courmont. *Journal de Phys. et de Path. génér.*, n° 3, mai 1903.

L'agglutination ne se produit pas en général instantanément et n'apparaît qu'au bout d'un temps variable selon les sérums, au bout de une à cinq heures en général.

Lorsque la réaction n'est encore qu'ébauchée, on voit la paroi inférieure du tube comme striée de petits grains, le liquide surnageant reste louche; lorsque la réaction est complète, le liquide est clair, et l'on voit, sur la paroi inférieure, un dépôt constitué par des flocons peu adhérents ou par une couche lamelleuse. La réaction complète a seule une valeur diagnostique; la réaction ébauchée n'a qu'une valeur d'indication.

Pour apprécier la clarification, il est bon de regarder les tubes à jour frisant sur un fond noir. La clarification et le dépôt ne doivent jamais se produire dans le tube témoin.

2° L'examen microscopique doit toujours contrôler les résultats donnés par l'examen macroscopique. On prélève, avec une pipette, une goutte du dépôt que l'on dépose entre lame et lamelle et que l'on examine à l'état frais, sans fixation ni coloration, avec l'objectif à sec et en diaphragmant. Les bacilles, au lieu d'être isolés et légèrement mobiles, comme dans le tube témoin, sont agglutinés.

Arloing et Courmont insistent beaucoup sur la délicatesse de la technique, qui est beaucoup plus difficile à pratiquer que le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

Une culture trop jeune sera : ou bien trop pauvre en bacilles, ou bien trop facilement agglutinable; une culture trop âgée sera souvent trop « dure » et donnera à tort des résultats négatifs.

Pour remédier à cette difficulté, il faut, chaque fois que l'on essaie le pouvoir agglutinant d'un sérum, faire en même temps la réaction sur *la même culture, avec un sérum étalon*, c'est-à-dire avec un sérum fortement agglutinant dont le pouvoir est connu d'avance, sérum d'animal (chien) tuberculisé, sérosité de pleurésie ou de péritonite tuberculeuse.

La technique est encore facilitée, d'après Arloing et Courmont[1], par l'emploi des cultures diluées; on laisse les cultures s'enrichir à l'étuve pendant 15, 30 ou 40 jours, et on les dilue ensuite au moment voulu avec de l'eau salée à 8 p. 1000. La dilution est faite à différents taux; on vérifie avec le sérum étalon quelle est la meilleure dilution.

Recherches expérimentales. — Le sérum sanguin du cobaye ne présente à l'état normal aucun pouvoir agglutinant; par contre, le sérum de bœuf agglutine au $\frac{1}{5}$, et celui du chien a un pouvoir agglutinant qui dépasse habituellement $\frac{1}{5}$ et peut même atteindre $\frac{1}{10}$ et $\frac{1}{20}$.

[1] ARLOING et P. COURMONT. *Prov. médic.*, 17 mai 1902.

Après inoculation de tuberculose aux animaux précités, le sérum acquiert la propriété agglutinante à des degrés divers, et semble-t-il en raison directe de la capacité agglutinante du sérum normal ; c'est ainsi que le sérum de cobaye n'acquiert, en général, qu'un faible pouvoir agglutinant, autour de $\frac{1}{10}$ et dépassant très rarement $\frac{1}{20}$, tandis que le sérum de chien peut agglutiner à 1 p. 200 ou 1 p. 600.

Chez les divers animaux, le pouvoir agglutinant ne se développe dans le sérum que si l'on inocule un virus atténué ; ainsi le sérum de cobaye infecté par une matière tuberculeuse très virulente, crachats, produits tuberculeux, ne possède pas de pouvoir agglutinant, ou n'agglutine le bacille qu'au $\frac{1}{5}$ ou au $\frac{1}{10}$. Ce n'est que chez les cobayes présentant une tuberculose à marche chronique, que le pouvoir agglutinant se développe et encore faiblement.

Chez le lapin, dont le sérum à l'état normal agglutine souvent très légèrement le bacille de Koch, le pouvoir agglutinant apparaît après inoculation de produits tuberculeux, mais, comme chez le cobaye, on n'observe d'agglutination forte, 1 p. 80, qu'après inoculation de tuberculose atténuée.

Chez le chien, l'inoculation intra-pleurale de tuberculose atténuée, détermine d'une façon constante un pouvoir agglutinatif qui peut atteindre 1 p. 600 ; l'inoculation de tuberculose virulente n'augmente pas l'intensité du pouvoir agglutinatif normal.

Chez la chèvre et chez le bœuf, qui ne jouissent pas d'une grande réceptivité vis-à-vis du virus tuberculeux expérimental, l'inoculation de tuberculose, même virulente pour le lapin, peu virulente pour ces animaux, détermine cependant l'apparition d'un pouvoir agglutinant, qui dépasse rarement $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{80}$ pour la chèvre ; $\frac{1}{20}$ pour le bœuf.

Recherches cliniques. — Le sérum de l'homme sain n'agglutine pas en général le bacille de la tuberculose ; cependant, Arloing et P. Courmont ont obtenu 11 fois sur 41 cas, une réaction positive, chez des sujets sains en apparence, et 45 fois sur 130 chez des individus atteints de maladies autres que la tuberculose. La plupart de ces agglutinations positives ressortissent évidemment à des cas de tuberculose latente. Arloing et Courmont disent cependant avoir observé

une réaction positive chez deux individus, à l'autopsie desquels ils n'ont pas trouvé de lésion tuberculeuse.

Chez les tuberculeux pris au hasard, la réaction a été trouvée positive 168 fois sur 191 cas, négative dans 23 cas. Les cas à séro-réaction négative appartiennent presque tous à des tuberculoses graves (phtisie galopante, cavitaire, etc.). Les tuberculoses discrètes et curables, pleurésies, lésions minimes des sommets, tuberculoses chirurgicales, donnent presque toujours un sérodiagnostic positif. Dans certains cas, on voit le pouvoir agglutinant s'atténuer progressivement à mesure que s'aggrave la maladie et même disparaître complètement. Ces faits sont à rapprocher de faits analogues observés à la suite des injections de tuberculine, la réaction faisant défaut chez les phtisiques avancés. Chez l'homme tuberculeux, le pouvoir agglutinant s'élève rarement au-dessus de 1 p. 20 ; généralement, il oscille autour de 1 p. 10.

P. Courmont a montré d'autre part que les sérosités pathologiques, telles que les épanchements de la plèvre ou du péritoine, présentaient un pouvoir agglutinatif de $\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{20}$ lorsqu'ils étaient dûs au développement des bacilles tuberculeux, tandis que les épanchements non tuberculeux ne possèdent aucun pouvoir agglutinant. Widal et Ravaut[1] ont obtenu des résultats analogues ; ayant recherché la séro-réaction dans 24 liquides pleuraux sérofibrineux, ils ont trouvé la réaction négative dans 11 cas de pleurésie non tuberculeuse, positive, 9 fois sur 11 pleurésies tuberculeuses, 1 fois négative, 1 fois douteuse ; la réaction enfin s'est montrée négative dans 2 cas de pleurésie de phtisiques. Elle était positive 12 fois dans les 17 cas de Bezançon et Griffon. Mongour et Buard ont trouvé le sérodiagnostic positif dans 19 cas de pleurésie sur 14 ; dans les 5 cas où la réaction fut négative, il s'agissait 4 fois de pleurésie non tuberculeuse, 1 fois de pleurésie tuberculeuse. Feitu, dans 21 cas de pleurésie tuberculeuse, a trouvé 8 fois la réaction en défaut. La sérosité pleurale, dans ces divers cas, possède le plus souvent un pouvoir agglutinatif plus marqué que le sérum du sang, contrairement à ce qui s'observe dans la fièvre typhoïde (Widal et Sicard), où le pouvoir agglutinatif le plus

[1] Widal et Ravaut. *Congrès de la tuberculose*. Londres, août 1901.

élevé s'observe toujours dans le sang. Il semblerait donc que dans la tuberculose des séreuses la substance agglutinante spécifique diffuse de la séreuse dans la circulation générale : cependant dans 2 cas où le sérum du sang donnait une réaction positive, la sérosité pleurale n'avait pas de pouvoir agglutinant (Bezançon et Griffon).

Les faits avancés par Arloing et Courmont ont été confirmés par les travaux de Mongour, Rothamel, Buard, Mosny, Hawthorn, en France, par ceux de Benedick à Berlin.

Par contre, Beck et Rabinowitch considèrent que la séroréaction est sans valeur diagnostique.

Bezançon, Griffon et Philibert ont obtenu, chez les individus sains et chez les tuberculeux, une statistique qui ne diffère guère de celle d'Arloing et Courmont ; le sérum avait des propriétés positives 4 fois, négatives 13 fois chez 17 individus sains ; positives 34 fois, négatives 7 fois chez des tuberculeux avérés. La réaction manquait chez 3 tuberculeux au début, dont 2 avaient cependant déjà des bacilles dans les crachats ; elle manquait dans 1 cas sur 4 de tuberculose locale, dans 4 cas sur 5 de lupus. Salomon, de même, qui a étudié 150 cas, obtient des résultats analogues à ceux d'Arloing et Courmont ; chez les tuberculeux avérés, la réaction se montre positive dans 90 0/0 des cas environ ; elle manque chez les phtisiques avancés.

En résumé, nous voyons que la plupart des bactériologistes qui ont pratiqué le sérodiagnostic en suivant la méthode d'Arloing et Courmont ont obtenu des résultats identiques ; les divergences ne commencent que dans l'interprétation des faits.

§ XIV. — **Valeur diagnostique de la séroréaction.**

Arloing et Courmont concluent qu'une séroréaction même très faible chez un sujet suspect de tuberculose est un signe de grande valeur ; par contre, pour eux, une séroréaction négative a moins d'importance, car l'agglutination fait défaut chez un certain nombre de tuberculeux cavitaires ou de bacillaires à évolution rapide.

Comme l'avaient déjà signalé incidemment Arloing et Courmont, Bezançon, Griffon et Philibert ont observé l'apparition d'une réaction

agglutinante positive vis-à-vis du bacille tuberculeux homogène, au cours de la fièvre typhoïde ; la réaction existait dans 14 cas sur 15 et était en général beaucoup plus intense qu'avec aucun sérum de tuberculeux. Dans le seul cas où la réaction fit défaut, il s'agissait précisément d'une fièvre typhoïde au cours de laquelle le sérum présentait une faible réaction agglutinante $\left(\text{au } \frac{1}{30}\right)$ vis-à-vis du bacille d'Eberth. La réaction fut observée aussi dans la pneumonie (7 cas positifs sur 8), dans la fièvre puerpérale (2 fois sur 2), dans la grippe, dans un cas de rhumatisme enfin.

Si, dans les cas où l'on constate une réaction positive chez un individu sain en apparence, on peut, avec Arloing et Courmont, penser que cet individu est porteur d'une tuberculose latente, cette hypothèse ne peut plus être soutenue lorsqu'on voit la fréquence des réactions positives au cours des infections aiguës ; dans une observation de fièvre typhoïde à réaction positive, l'autopsie nous démontra d'ailleurs l'absence de toute lésion tuberculeuse.

L'existence de propriétés agglutinantes vis-à-vis du bacille d'Arloing dans le sérum de malades atteints d'infections aiguës s'explique par le fait que les agglutinines qui se développent alors sont susceptibles, dans certains cas, de manifester leur action non seulement vis-à-vis du microbe de la maladie, mais encore vis-à-vis d'autres microbes ainsi que nous en avons rapporté de nombreux exemples. La facilité avec laquelle le bacille homogène d'Arloing (ancestralement agglutiné et immobile) revient à son état naturel ; la présence d'agglutinines puissantes dans le sérum des typhiques ou des pneumoniques, font que l'on ohserve alors détermine bien plus facilement l'agglutination que dans les cas où le bacille d'Arloing et Courmont est seulement en présence des faibles agglutinines spécifiques contenues dans le sérum des tuberculeux.

Le faible degré du pouvoir agglutinatif du sérum des tuberculeux vis-à-vis du bacille d'Arloing, la possibilité de causes d'erreurs, tenant au développement d'agglutinines dans le sérum sous des influences autres que l'infection tuberculeuse, font que le sérodiagnostic de la tuberculose n'a pas, au point de vue pratique, la valeur du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

La recherche du sérodiagnostic pourra cependant rendre des

services au clinicien dans des conditions qu'il importe de bien préciser. Chez des malades apyrétiques, étant donné que le sérum des tuberculeux avérés agglutine, dans la majorité des cas, le bacille homogène, l'*absence de réaction agglutinante*, constatée dans un sérum aura une réelle valeur pour écarter le diagnostic de tuberculose, sans toutefois exclure absolument ce diagnostic, puisque dans certains cas de tuberculose pulmonaire au début et chez des lupiques, la réaction s'est trouvée en défaut.

La constatation d'une réaction positive est, par contre, d'une interprétation beaucoup plus délicate, étant donnée la facilité avec laquelle se produit sous des influences diverses la réaction agglutinante. Elle ne suffira jamais à elle seule pour entraîner le diagnostic de tuberculose. Dans les deux cas suivants, où elle était positive, pour ne citer que ces exemples, elle eût induit le clinicien en erreur : Dans un cas de tubercule anatomique, où la réaction s'était montrée positive, l'examen histologique du tubercule ne permit pas de déceler la nature tuberculeuse de la lésion ; enfin, dans un cas d'ostéo-arthrite du pied, considérée comme tuberculeuse parce que le malade avait un sérum agglutinant, le traitement mercuriel détermina cependant la guérison de l'arthropathie.

Dans les états infectieux aigus fébriles mal déterminés, le sérodiagnostic ne peut guère donner de renseignements utiles au diagnostic car, d'une part, la réaction est négative dans la tuberculose aiguë, et, d'autre part, elle est souvent très intense dans les infections à pneumocoque, à streptocoque, dans la grippe, et surtout dans l'infection éberthienne.

En admettant, enfin, que la constatation d'un sérodiagnostic positif chez un individu non tuberculeux en apparence soit l'indice qu'il est porteur d'une tuberculose latente, on est en droit de se demander quelle valeur pratique il faut attacher à cette constatation. Etant donnée la fréquence de la tuberculose latente, nous croyons qu'on devra plutôt conclure qu'il peut s'agir d'une affection de nature toute différente chez un sujet porteur d'un foyer latent de tuberculose et non rattacher nécessairement l'affection actuelle à la tuberculose.

Tout récemment, Koch a proposé un nouveau procédé de séro-

diagnostic en se servant soit de colonies tuberculeuses développées sous forme de voile à la surface du bouillon, soit de cultures desséchées : dans les 2 cas, les cultures sont broyées et réduites en poussière et diluées dans une solution d'acide phénique à 5 p. 100 et de sel à 0,85 p. 100. Les difficultés inhérentes aux manipulations empêchent le procédé de Koch d'entrer dans la pratique et l'on ne peut mettre en parallèle les résultats, d'ailleurs défavorables, qu'il a obtenus avec ceux de Arloing et Courmont.

CHAPITRE X

FERMENTS DU SANG [1]

L'étude des principaux ferments du sang a été déjà faite à propos de la coagulation du sang (plasmase, thrombase) et à propos des cytotoxines (cytase, antiferments de la présure, de la pepsine, de la trypsine). Il nous reste seulement à indiquer les caractères de quelques autres ferments dont nous avons signalé l'existence au chapitre de la physiologie du globule blanc : oxydase, ferments glycolytiques, lipase, amylase, ferment de la fibrine.

Tous ces ferments ont pour propriété de ne pas être dialysables, d'être détruits par l'ébullition, d'être précipités par l'alcool, de résister à certains antiseptiques (chlorure de sodium, thymol, eau chloroformée), enfin d'agir à très faible dose sur une grande masse de substance.

Oxydase. — Portier a signalé dans les leucocytes un ferment oxydant ou *oxydase*, voisin de la laccase étudiée par Bertrand dans le latex de l'arbre à laque. Cette oxydase peut être extraite par l'eau chloroformée, par le fluorure de sodium à 2 p. 100, et par la digestion au moyen de la trypsine. Elle posséderait des propriétés chimiotactiques positives.

Réductase. — Il paraît exister aussi dans le sang des ferments réducteurs ou *réductases*, produisant un effet opposé à celui de l'oxydase. Oxydase et ferment réducteur joueraient un rôle important dans les phénomènes nutritifs. Il n'existe pas de procédé technique permettant d'utiliser leur étude au point de vue clinique.

Ferment glycolytique. — Le sucre contenu dans le sang diminue

[1] Consulter : Arthus. *La coagulation du sang ;* — Achard. Les Ferments du sang et leur intérêt clinique. *Gazette hebdomadaire de médecine,* 17 nov. 1901 ; — Clerc. Thèse Paris, 1901.

et disparaît peu à peu lorsque le sang est abandonné à lui-même en dehors de l'organisme. La destruction serait due, d'après Lépine, à l'action d'un *ferment glycolytique*. L'existence de ce ferment dans le sang circulant est d'ailleurs contestée par Arthus.

Quoiqu'il en soit, on peut mesurer la glycolyse *in vitro*, en dosant successivement le glycose du sang, d'abord au sortir des vaisseaux, puis après un certain temps de séjour dans l'étuve à 37°.

Dans le diabète, d'après Lépine, la glycolyse est moins active que chez les sujets sains ou affectés d'autres maladies. Ce fait a été vérifié par Achard, Castaigne et Weil. Pour apprécier le pouvoir glycolytique de l'organisme, Achard et Weil injectent sous la peau une certaine dose de glycose (40 à 50 gr.) et cherchent s'il est éliminé par l'urine ou s'il reste dans l'organisme pour y être éliminé et brûlé. L'homme sain tolère l'injection de 40 à 50 gr. de glycose sans avoir de glycosurie. Chez certains malades, au contraire, il suffit d'une injection de quelques grammes pour voir le glycose passer dans les urines par simple insuffisance du ferment glycolytique dans le sang. Achard et Weil ont pu ainsi démontrer l'existence de véritables diabètes frustes ou latents sans glycosurie.

Lipase. — La *lipase* est le ferment qui dédouble les graisses en glycérine et acides gras. Elle est détruite à la température de 66°.

Hanriot[1], qui a découvert la lipase, a montré qu'on pouvait facilement la doser dans le sang.

TECHNIQUE. — La technique du dosage est la suivante : Un cent. cube du sérum est mélangé à 10 cent. cubes d'une solution de monobutyrine à 1 p. 100 fraîche et filtrée. On ajoute quelques gouttes d'une solution alcoolique de phénolphtaléïne pour servir d'indicateur de la réaction acide ou alcaline, et on s'assure de la neutralité du mélange en saturant au besoin avec une solution de carbonate de soude. On place à l'étuve à 37° durant vingt minutes. On dose alors l'acidité produite en faisant tomber goutte à goutte une solution titrée de carbonate de soude à 2 gr. 12 p. 1000. Chaque goutte de cette solution titrée neutralise un millionième de molécule d'acide butyrique. Le nombre de gouttes nécessaires pour saturer l'acidité mesure l'activité lipasique du sérum.

Chez l'adulte, l'activité lipasique du sérum oscille entre 16 et 20.

[1] HANRIOT, *Société de biologie*, 15 février, 7 juin, 19 juillet 1902.

Dans les cas pathologiques, elle est : tantôt au-dessus de la normale (sérum hyperlipasique), dépassant 20 : il s'agit alors de diabétiques; tantôt au-dessous de la normale (sérum hypolipasique), descendant au-dessous de 15, de 10 même, dans certaines maladies graves. Lorsque le chiffre de la lipase tombe au-dessous de 10, la mort survient le plus souvent à brève échéance.

Il y a dans ces variations un signe pronostique sur lequel ont insisté Achard et Clerc.

Dans ces derniers temps, l'existence de la lipase dans le sang a été fortement contestée. Arthus[1] a restreint son rôle à celui d'une monobutyrinase, c'est-à-dire d'un ferment n'agissant que sur la monobutyrine (éther gras soluble).

Doyon et Morel[2] ont montré qu'un sérum stérile ne dédouble pas les graisses étrangères (huile de pied de bœuf) et que la saponification ne paraît se faire que si le sérum a été infecté.

La saponification elle-même ne se retrouve pas dans ces expériences avec ses caractères fondamentaux, car il est impossible de démontrer l'apparition d'acides gras et de glycérine en proportion convenable dans le mélange de graisse, de sérum et de carbonate de soude.

Suivant Dastre, le sang contiendrait encore un ferment *fibrinolytique* qui dissout la fibrine formée pendant la coagulation.

Le sang recèle en outre un certain nombre de ferments appartenant au tube digestif : la *pepsine*, la *trypsine*, la *diastase* ou amylase.

L'amylase peut être, comme l'ont montré Achard et Clerc, dosée en faisant agir 2 cent. cubes de sérum sur 50 cent. cubes d'empois d'amidon. On met à l'étuve à 37° pendant 24 heures et on dose le glycose formé au bout de ce temps.

Le ferment amylolytique, comme le ferment lipasique, semble diminuer considérablement dans les états graves.

[1] Arthus. *Journal de physiologie*, 1er février 1902.
[2] Doyon et Morel. *Société de biologie*, 3 mai, 31 mai, 28 juin 1902.

CHAPITRE XI

LES ANTICORPS DU SÉRUM

Nous avons vu dans les chapitres précédents que sous l'influence de l'inoculation aux animaux des corps les plus divers, microbes, cellules, toxines, sérums, ferments, etc., il se développait dans les humeurs des propriétés nouvelles bactéricides, cytolytiques, antitoxiques, précipitantes, agglutinantes, etc., dont le caractère commun est de se comporter, vis-à-vis du corps inoculé, comme un contre-poison vis-à-vis d'un poison. Par analogie simple et sans préjuger d'ailleurs de leur nature exacte qui nous échappe encore presque complètement, pour traduire leur propriété essentielle, on leur a donné le terme général d'*anticorps*.

L'anticorps est en général spécifique, c'est-à-dire que l'inoculation de microbes donnera lieu à un sérum antimicrobien, l'inoculation de toxine à un sérum antitoxique, l'injection de globules rouges à un sérum hémolytique, etc.

L'anticorps peut se développer chez toute espèce d'animal, et à ce point de vue le récepteur importe peu pour la production du phénomène. L'injection ne détermine cependant la production d'anticorps, que si le corps inoculé suscite chez le récepteur une réaction défensive, que si l'organisme a eu besoin d'entrer *activement* en lutte, pour se débarrasser *du corps étranger envahisseur.*

L'anticorps ne se produit pas, au contraire, si le produit injecté est susceptible de se mélanger *passivement* aux propres cellules de l'organisme. Ainsi, si on fait à un animal une transfusion de sang provenant d'un animal de même espèce, comme le sang est absorbé en nature, sa pénétration ne détermine pas l'apparition d'hémolysine. L'anticorps se produit, au contraire, si le sang injecté provient d'une autre espèce assez éloignée dans l'échelle animale de celle à laquelle appartient l'animal récepteur. Le sang est, en effet, dans ce cas, un véritable corps étranger et l'organisme cherche à s'en débarrasser pour rétablir son équilibre physiologique.

Les anticorps peuvent se développer, dans certains cas, à la suite de l'inoculation à un animal de ses propres cellules. Ce fait en contradiction apparente avec ceux que nous venons de rapporter, concorde au contraire avec la loi générale de la production des anticorps lorsqu'on l'étudie de plus près. C'est ainsi qu'on assiste à l'apparition d'anticorps dans le sérum à la suite de l'inoculation à un animal de ses propres cellules dans deux conditions très précises : 1° lorsque ces cellules sont altérées ; 2° lorsqu'elles sont inoculées, même non altérées, dans une région de l'économie de laquelle elles sont absentes normalement.

Ainsi lorsque l'on injecte à un animal de ses propres globules rouges, mais des globules altérés, comme ils ne peuvent plus servir à l'hématose, comme ils sont devenus des corps étrangers, leur injection détermine la production d'un anticorps.

Ainsi lorsque l'on injecte les spermatozoïdes d'un animal dans son péritoine, on détermine cependant la production de sérum spermotoxique, c'est-à-dire d'anticorps, parce que ces spermatozoïdes sont pour le péritoine des corps étrangers au même titre que des microbes ou du sang d'une autre espèce animale.

En résumé, toute *pénétration de corps étranger* dans un organisme sera suivie de la production d'*anticorps*, lorsque ce corps aura suscité de la part de l'organisme une réaction défensive, et cette production sera d'autant plus abondante, que la lutte aura été plus énergique, l'effort pour s'en débarrasser plus intense.

Nous avons admis jusqu'ici, que l'inoculation d'un corps étranger était suivie de la production d'anticorps spécifique, nous devons nous demander maintenant si la propriété défensive qui suit cette inoculation ne s'exerce que vis-à-vis de corps étrangers de même nature que celui dont l'organisme a auparavant subi les atteintes, ou bien si elle se manifeste aussi vis-à-vis d'autres corps étrangers, autrement dit si la réaction est rigoureusement spécifique ?

Si, à la suite de l'inoculation de corps étrangers, il se forme dans le sérum des anticorps dont l'action est surtout marquée vis-à-vis du corps qui a servi à l'inoculation, il ne faut pas oublier que le sérum normal possède déjà à un faible degré des propriétés protec-

trices vis-à-vis de certains corps étrangers, et que les sérums d'animaux vaccinés ont parfois des propriétés dont l'action ne se borne pas toujours à la seule protection vis-à-vis du corps étranger qui a servi à la vaccination : ainsi le sérum de cheval normal a des propriétés bactéricides vis-à-vis des vibrions cholériques ; le sérum antitétanique protège, comme l'a montré Roux, contre l'inoculation du venin des serpents ; les cobayes immunisés à l'aide d'injections de proteus, de colibacille, de bacille d'Eberth, de bacille pyocyanique ne meurent pas lorsqu'on leur inocule des vibrions cholériques dans le péritoine, etc.

Il semble donc que l'inoculation d'un corps étranger à un animal a déterminé dans son organisme un état nouveau se traduisant par deux effets distincts, l'un spécifique, qui lui permet de résister dans la suite à l'introduction de doses mortelles de corps étrangers de même espèce, l'autre plus banal, qui renforce sa résistance naturelle vis-à-vis d'un corps étranger quelconque ; cette dernière manifestation étant toujours beaucoup plus faible que la précédente.

En dépit des diverses théories proposées pour expliquer les processus bactériolytique, cytotoxique, agglutinant, l'essence même de ces actes nous échappe totalement. Les lysines, les sensibilisatrices, les agglutinines dont nous parlons et que nous comparons aux diastases, sont seulement des conceptions de notre entendement ; elles n'ont pas de réalité objective ; ce que nous connaissons d'elles, ce sont leurs propriétés et non leur nature, de même que nous apprécions l'électricité ou l'aimantation par leurs effets et par les conditions dans lesquelles elles se produisent ou disparaissent.

On ne saurait mieux comparer le phénomène de la formation des anticorps, qu'à ce qui se passe dans la vie de relation, lorsque la répétition d'un mouvement transforme un acte volontaire en un acte reflexe et rend, par suite, l'accomplissement de celui-ci plus facile. Dans le fait de l'acquisition par l'organisme, à la suite d'une inoculation préalable d'un corps étranger d'un certain degré de vaccination, il n'y a qu'une application générale de la loi de l'accoutumance ; un acte, ici le processus de défense, étant d'autant plus facilement exécuté qu'il a déjà été accompli.

Deux théories principales, la théorie chimique dite *des chaînes latérales* d'Ehrlich, et la théorie physico-biologique *de la phagocytose* de Metchnikoff, ont essayé de pénétrer le mécanisme intime du phénomène.

Théories des chaînes latérales. — Ehrlich a émis l'hypothèse que la molécule protoplasmique de la cellule vivante pouvait être comparée à la molécule chimique des corps de la série aromatique. Comme ceux-ci, elle possède un noyau central indélébile, nécessaire à sa vie et des groupements latéraux ou valences, ou chaînes latérales. Les cellules de l'organisme n'étant pas chimiquement saturées ont toujours des chaînes latérales libres ou *récepteurs* (groupe haptophore) qui sont capables d'entrer en combinaison avec d'autres valences libres appartenant aux molécules en circulation dans le plasma, sans pour cela que le groupement central soit modifié.

D'autre part, tout corps toxique qui pénètre dans l'organisme a lui aussi à côté de son groupement toxophore, une valence libre ou haptophore. Cette valence libre aura tendance à aller se fixer sur les groupes haptophores des cellules ; et en particulier tendance à aller se fixer sur l'élément cellulaire qui est particulièrement sensible à son action ; ainsi la toxine tétanique va se localiser sur la cellule nerveuse et se combiner avec elle; l'hémolysine, sur le globule rouge. Si la dose de toxine inoculée est insuffisante pour déterminer la mort de la cellule, celle-ci va par ses récepteurs se combiner à la toxine et l'annihiler ; mais bien plus, cette cellule, dont un certain nombre de chaînes latérales ont fixé les groupements haptophores de la toxine, est capable par son pouvoir bioplastique de réparer les pertes qu'elle a subies, de reconstruire des récepteurs libres, et comme, selon la loi de Weigert, dans toute régénération la surproduction est la règle? la cellule va fabriquer bien plus de chaînes latérales libres qu'elle n'en avait primitivement. Ce sont ces chaînes latérales qui se détachent de la cellule et qui libres dans le plasma y constituent les anticorps.

Ce sont ces récepteurs de la cellule, en circulation dans le plasma qui constituent ce que Ehrlich a appelé la substance intermédiaire ou ambocepteur, Bordet, la sensibilisatrice, Metchnikoff, le fixateur.

Que des microbes, des toxines ou des cellules analogues à ceux qui ont déterminé la production des anticorps soient de nouveau introduits dans l'organisme, ils vont rencontrer dans les humeurs ces ambocepteurs et se fixer à une des molécules libres de ceux-ci.

L'immunité de l'organisme tient donc à ce que la première introduction du corps étranger et son conflit avec les cellules sensibles ont eu pour résultat de mettre en liberté dans les humeurs

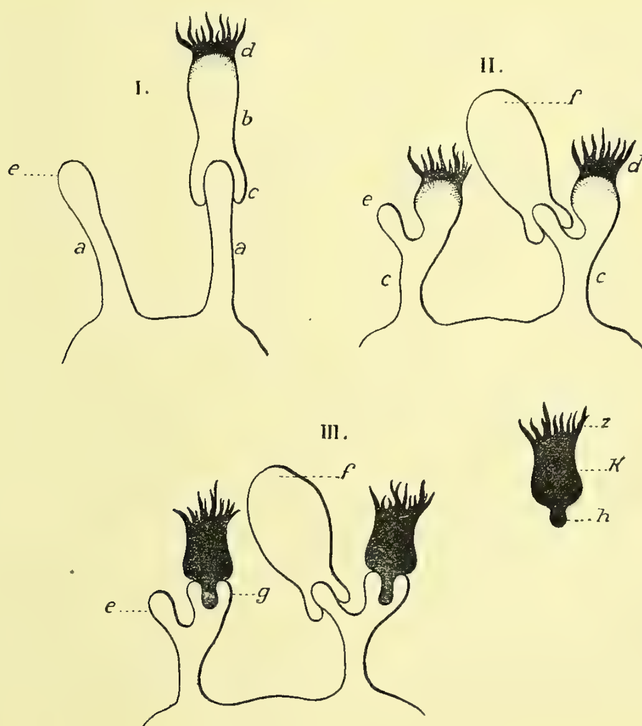


Fig. 100 (d'après Ehrlich). — I. Récepteur de premier ordre (*a*) ; *e*, groupes haptophore ; *b*, molécule toxique fixée avec un groupe haptophore (*c*) et un groupe toxophore (*d*). — II. Récepteur de second ordre (*c*), avec un groupe haptophore (*e*) et zymophore (*d*) ; molécule nutritive fixée (*f*). — III. Récepteur de troisième ordre (*i*) ; *e*. groupe haptophore ; *g*, groupe complémentophile ; *k*, complément avec groupe haptophore (*h*) et zymotoxique (*z*), molécule nutritive fixée (*f*).

des dérivés de ces cellules qui se fixent aux corps étrangers similaires dès qu'ils sont introduits à nouveau et les empêchent ainsi de porter leur action néfaste sur les cellules sensibles. Ce sont aussi ces dérivés de cellules, ces récepteurs qui, contenus dans le sérum des animaux vaccinés, vont être transmis passivement aux animaux sains lorsque ceux-ci seront inoculés avec le sérum et acquerront ainsi une immunité transitoire.

Ehrlich distingue dans les récepteurs diverses catégories : les récepteurs de premier ordre sont ceux qui n'ont qu'une valence haptophore qui se combinera avec le groupe haptophore de la toxine.

Les récepteurs de deuxième ordre, auxquels appartiennent les *agglutinines* sont déjà plus complexes ; ils possèdent non seulement de libre un groupement haptophore qui va se combiner avec le groupement haptophore similaire du corps étranger envahisseur, mais encore un groupement zymophore, qui va déterminer l'agglutination sans qu'il y ait besoin d'intervention d'alexine ou de cytase.

Les récepteurs de troisième ordre auxquels appartiennent la substance intermédiaire d'Ehrlich (sensibilisatrice de Bordet), possèdent aussi un groupement haptophore qui va se combiner avec le groupement haptophore similaire du corps étranger envahisseur, mais leur autre groupement n'est que *complémentophile* ; c'est-à-dire qu'il a des affinités toutes spéciales pour le complément (ou cytase) et permettra à la molécule zymophore de celui-ci de manifester son action sur le corps étranger par son intermédiaire, mais ne pourra à lui seul déterminer la bactériolyse ou la cytolyse, puisqu'il ne renferme pas de cytase.

Théorie de phagocytose. — Pour Metchnikoff, la pénétration de tout corps étranger, bactérie ou cellule, poison ou toxine, est suivie, lorsque la dose est insuffisante pour déterminer la mort de l'animal, d'un appel de phagocytes qui cherchent à débarrasser l'organisme de la présence du corps étranger. Si la digestion du corps étranger par les cytases des leucocytes est, en réalité, un acte chimique, il ne faut pas oublier que celle-ci est précédée d'actes purement biologiques, tels que la perception de sensations chimiotactiques, la mise en branle des leucocytes au point où le microbe a pénétré, la phagocytose enfin.

A la suite de la résorption du corps étranger, les phagocytes se mettent à élaborer une grande quantité de sensibilisatrices ou fixateurs ; ceux-ci, produits en abondance, ou bien restent à demeure dans l'intérieur des phagocytes, comme les cytases, ou bien passent dans le plasma. La production de fixateurs sera d'autant plus considérable que la réaction aura été plus vive ou plus souvent répétée, comme l'a montré Bordet.

Qu'une nouvelle infection se produise, ces fixateurs vont se mettre en contact avec le corps étranger, le sensibiliser et l'action destructive de la cytase leucocytaire pourra aisément se produire.

Ce qui constitue l'état de la vaccination, c'est, d'une part, cette existence des fixateurs en liberté dans les humeurs et, d'autre part, le fait que, sous l'influence de l'accoutumance, les leucocytes sont attirés par une chimiotaxie active, et englobent microbe et toxine pour leur faire subir la phagocytose.

SEPTIÈME PARTIE

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

L'étude de l'origine des leucocytes nous a déjà montré que le sang devait être considéré, non comme un tissu spécial dans lequel se font des édifications cellulaires, où les cellules naissent, se reproduisent et meurent, mais comme une sécrétion dans laquelle les éléments arrivent tout formés et ne se modifient plus guère dans la suite. Les hématies et les leucocytes polynucléaires tout au moins, doivent être considérés comme des organites hautement différenciés au point de vue fonctionnel et, par suite, incapables de reproduction. L'absence de noyau dans les hématies le prouve d'une façon péremptoire ; pour le leucocyte polynucléaire, la fragmentation du noyau, si favorable aux mouvements de la cellule, à son étirement, à sa diapédèse semble avoir fait perdre à cet élément toutes les propriétés reproductrices qui sont l'apanage des cellules mononucléées.

Le lieu de la formation des éléments figurés du sang réside dans les organes hématopoïétiques. Ceux-ci forment deux groupes très distincts : l'un constitué par la moelle osseuse et par la rate, est annexé directement au système sanguin ; les cellules qui s'y forment sont déversées par les veines dans la circulation générale ; l'autre, représenté par les ganglions et les formations similaires est annexé au système lymphatique ; les cellules qui s'y forment sont d'abord charriées par la lymphe et n'arrivent qu'indirectement dans le sang.

Les éléments figurés du sang sont donc constitués : 1° par les *cellules de la lymphe*, 2° par les *cellules propres du sang*, sécrétées par les organes hématopoïétiques annexés au système sanguin.

Tous les hématologistes s'entendent aujourd'hui pour reconnaître que la lymphe ne renferme qu'une seule espèce de cellule, le leucocyte mononucléaire non granuleux, qu'il se présente sous forme soit de lymphocyte, soit de petit ou de grand mononucléaire. C'est là une notion solidement établie par les recherches d'Ehrlich, de Denys, d'Hayem sur la structure des éléments figurés de la lymphe, et par nos recherches personnelles sur les ganglions lymphatiques qui, comme nous l'avons montré, ne renferment à l'état physiologique chez l'adulte, en dehors des capillaires sanguins nourriciers, ni leucocyte polynucléaire granuleux, ni hématies. Une partie tout au moins des leucocytes mononucléaires non granuleux du sang doit donc être considérée comme ayant une origine lymphatique. Quant aux autres cellules, hématies et leucocytes polynucléaires granuleux, qui constituent les véritables éléments figurés du sang, leur origine doit être recherchée dans les organes hématopoïétiques directement annexés au système sanguin, la rate et la moelle osseuse, chez l'adulte.

S'il est facile d'établir la filiation des leucocytes mononucléaires non granuleux avec les cellules des ganglions lymphatiques, il l'est moins de démontrer celle des hématies et des leucocytes polynucléaires granuleux avec les cellules de la rate et de la moelle osseuse, et le problème est assez délicat pour que certains hématologistes aient pu soutenir : que les hématies se forment non dans la rate et dans la moelle osseuse, mais dans le sang, aux dépens des hématoblastes ; que les leucocytes polynucléaires granuleux se forment dans le sang, aux dépens des cellules lymphatiques dont elles constituent la forme adulte.

La cause des incertitudes qui subsistent encore pour certains auteurs dans l'origine des hématies et des leucocytes polynucléaires granuleux, tient à ce que les organes hématopoïétiques annexés au système sanguin n'ont pas de canaux excréteurs, dont on puisse facilement étudier le contenu, mais qu'ils déversent les cellules formées dans leur parenchyme, par une sorte de sécrétion interne directement dans la circulation sanguine ; on ne peut donc que difficilement, par suite de ce mélange des éléments néoformés avec ceux du sang circulant, établir de comparaison précise entre le nombre

des éléments apportés par les artères et ceux qui sortent par les veines.

Les hématies et les leucocytes polynucléaires granuleux étant, d'autre part, comme nous l'avons dit, des organites hautement différenciés et incapables de reproduction, il faut admettre que *c'est sous une autre forme que devront se trouver, dans les organes hématopoïétiques, les cellules mères de ces formes cellulaires.*

L'étude cytologique des organes hématopoïétiques annexés au système sanguin, nous montre, en effet, dans ces organes, à côté des hématies et des leucocytes polynucléaires granuleux adultes du sang, formes terminales, des cellules qui ont tous les caractères fonctionnels de ces éléments, la teneur en hémoglobine pour les hématies, la présence de granulations pour les globules blancs, mais qui ont, d'autre part, en plus, les caractères des cellules reproductrices, la présence d'un noyau pour les hématies, la présence non plus d'un noyau polylobé, mais d'un noyau unique, arrondi pour les leucocytes granuleux. Le noyau de ces cellules apparaît souvent en voie de division directe ou karyokinétique et on trouve, d'autre part, dans les organes hématopoïétiques, tous les intermédiaires entre les cellules hémoglobiques nucléées et les hématies; entre les mononucléaires granuleux et les polynucléaires granuleux du sang. On peut donc, à juste titre, reconnaître que les hématies nucléées et les mononucléaires granuleux ou myélocytes sont véritablement la souche des cellules propres du sang. Ce qui a longtemps empêché de reconnaître le lien qui existait entre ces cellules, c'est qu'oubliant que les cellules propres du sang ne sont plus que des organites fonctionnellement différenciés et non des cellules de reproduction, on s'obstinait à chercher dans le sang entre ces diverses espèces cellulaires des formes de transition qui, en effet, en sont absentes. Les hématies nucléées et les myélocytes sont bien les cellules mères des hématies et des leucocytes polynucléaires granuleux, mais la filiation de ces cellules s'accomplit non dans le sang, mais au sein des organes hématopoïétiques; elle est déjà achevée quand les cellules filles sont déversées dans le sang.

Un coup d'œil rapide jeté sur les organes hématopoïétiques annexés au système sanguin, nous montre une grande différence au

point de vue de la structure entre la rate et la moelle osseuse; tandis que les mailles de la moelle osseuse en activité, renferment en grand nombre, hématies nucléées et myélocytes; celles de la rate n'en renferment qu'exceptionnellement et sont riches, au contraire, en cellules lymphatiques analogues à celles des ganglions lymphatiques.

Ainsi les hématies et les leucocytes polynucléaires granuleux, les cellules propres du sang doivent être considérées comme des cellules d'origine médullaire; tandis que les mononucléaires non granuleux doivent être regardés comme des cellules formées au sein des ganglions lymphatiques et de la rate qui, chez l'adulte tout au moins, est avant tout un organe lymphoïde.

Cette conception, devenue classique depuis les travaux d'Ehrlich, de deux séries d'organes, les *organes lymphoïdes*, représentés par les ganglions lymphatiques et la rate, fabriquant les lymphocytes et les mononucléaires non granuleux; les *organes myéloïdes*, représentés par la moelle osseuse, fabriquant les hématies et les polynucléaires, répond exactement à la réalité des faits si l'on ne considère les organes hématopoïétiques que chez l'homme adulte et à l'état physiologique; elle doit être légèrement modifiée si l'on envisage la structure des organes hématopoïétiques chez le fœtus et surtout si, comme l'a montré Dominici, on étudie les organes hématopoïétiques dans les états pathologiques, dans les anémies, les états infectieux et dans les leucémies. On en arrive alors à conclure que si chez l'adulte, à l'état physiologique, la différenciation fonctionnelle est assez haute pour qu'on puisse admettre qu'il y a deux catégories d'organes fabriquant les deux espèces de cellules; chez le fœtus, et chez l'adulte à l'état pathologique, on voit à un degré plus ou moins marqué le même organe hématopoïétique donner naissance à la fois à des éléments lymphatiques et à des éléments de type médullaire, de telle sorte qu'on en arrive à cette conclusion, nettement formulée par Dominici, qu'il n'est pas absolument juste de dire qu'il y a des organes lymphoïdes et des organes myéloïdes, mais deux tissus, le *tissu myéloïde* et le *tissu lymphoïde* qui, confondus chez l'embryon dans les divers organes hématopoïétiques, se différencient chez l'adulte dans des organes déterminés, mais y subsistent cependant à l'état

latent, de telle sorte que certains états pathologiques ramènent les organes hématopoïétiques à l'état embryonnaire et nous montrent à nouveau côte à côte les deux tissus[1].

Il n'entre pas dans le plan de ce livre de donner une description détaillée de la structure des organes hématopoïétiques à l'état physiologique et de leurs lésions dans les états pathologiques ; nous croyons utile cependant de rappeler leur structure chez l'adulte et chez le fœtus et les principales réactions qu'ils présentent au cours des états infectieux, des anémies et des leucémies.

[1] Déjà en 1895, l'un de nous, dans sa thèse, avait montré que la rate, organe lymphoïde, était cependant susceptible de fabriquer, dans les divers états infectieux, en particulier dans la pneumonie, des leucocytes polynucléaires, mais c'est à Dominici que revient le mérite d'avoir exposé la doctrine des deux tissus lymphoïde et myéloïde, substituée à celle des organes lymphoïdes et myéloïdes et d'avoir montré que ce qui se passe à l'état pathologique, tient au retour des organes hématopoïétiques à l'état embryonnaire.

CHAPITRE PREMIER

STRUCTURE DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES DE L'ADULTE

ORGANES LYMPHOIDES

Il existe sur un grand nombre de points de l'économie des organes formés essentiellement de tissu lymphoïde, c'est-à-dire d'une nappe de tissu réticulé contenant dans ses mailles des cellules lymphatiques uninucléées non granuleuses, rappelant par leur aspect la variété de cellule connue sous le nom de cellule embryonnaire ou de lymphocyte.

Sans parler des taches laiteuses de l'épiploon que Ranvier assimile à des follicules élémentaires, on trouve toujours la même texture dans les diverses formations lymphoïdes, qu'il s'agisse des petits îlots lymphoïdes décrits par Renaut sous le nom de *points lymphatiques*, des *amygdales*, des *follicules clos*, isolés ou agminés en *plaques de Payer*, des *ganglions lymphatiques,* enfin.

§ Ier. — **Ganglion lymphatique** [1].

Le ganglion lymphatique est le prototype des organes formés de tissu lymphoïde; son étude nous occupera tout d'abord, nous la complèterons par un rapide aperçu de la structure des autres formations lymphoïdes.

Le ganglion lymphatique, à son état rudimentaire (comme nous l'avons observé pour certains ganglions du mésentère du chien), est essentiellement constitué par une masse de tissu lymphoïde ou follicule entourée d'un sinus limité lui-même par une capsule. Dans ce sinus débouchent des vaisseaux lymphatiques afférents qui amènent

[1] F. Bezançon et M. Labbé. Recherches sur la structure des ganglions lymphatiques. *Bull. de la Soc. anat.*, mai 1898 ; *Presse médicale*, 15 février 1899; — M. Labbé. *Le ganglion lymphatique*, thèse Paris, 1899, nouv. édit.; — Dominici. *Le ganglion lymphatique* (L'Œuvre médico-chirurgical). Paris, 1902, Masson, édit.

au ganglion la lymphe émanée des tissus; de ce sinus émanent des vaisseaux lymphatiques efférents qui remportent la lymphe, additionnée d'éléments cellulaires nouveaux, formés aux dépens du follicule.

Un aspect aussi rudimentaire semble exceptionnel, et le plus souvent le ganglion est constitué chez l'homme et les animaux de laboratoire par la réunion d'un certain nombre de follicules entourés de sinus, ou plus exactement par l'intrication de deux systèmes : le *système folliculaire* et le *système des voies lymphatiques* ou *sinus.*

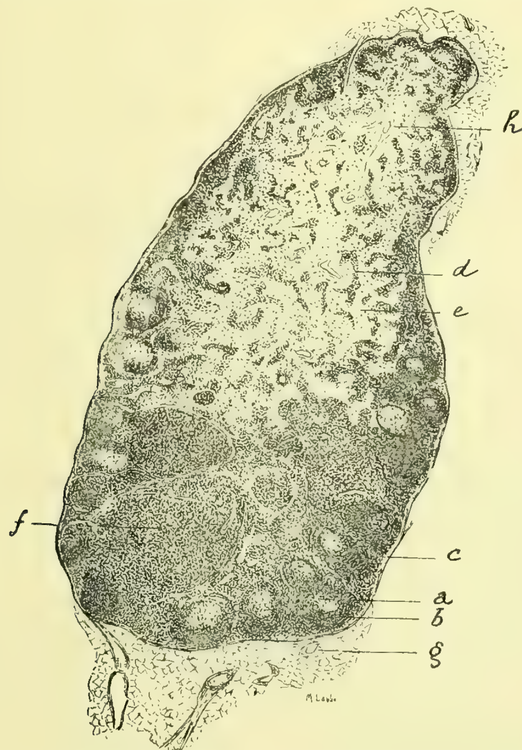


Fig. 101. — Ganglion normal (ganglion inguinal de cobaye sain) (F. Bezançon et M. Labbé); — *a*, Centre germinatif dans un follicule; — *b*, Couronne périphérique de lymphocytes; — *c*, Sinus sous-capsulaire; — *d*, Cordon folliculaire; — *e*, Système caverneux; — *f*, Nappe réticulée; — *g*, Vaisseau sanguin dans le tissu conjonctif périganglionnaire; — *h*, Vaisseau sanguin dans un système caverneux.

Si l'on fait une coupe macroscopique passant par le hile d'un ganglion, on voit qu'il est composé d'une capsule envoyant des prolongements dans l'intérieur et d'une substance gris rosé, que l'on divise elle-même schématiquement en deux zones, la *substance corticale* située à la périphérie du ganglion, et la *substance médullaire* qui, partie de la substance corticale, vient aboutir au hile de l'organe.

Ces deux zones sont elles-mêmes cloisonnées, incomplètement d'ailleurs, par des prolongements venus de la capsule, et il en résulte la formation de loges qui sont un peu schématiquement constituées de la manière suivante : sous la capsule, une cavité cloisonnée étroite, dite *sinus sous-capsulaire*, se continuant, par des espaces libres ou *sinus interfolliculaires* peu visibles, avec une cavité analogue siégeant dans la région médullaire du ganglion, le *sinus caverneux* qui, lui-même, communique avec les vaisseaux efférents ; à l'intérieur de ce système des voies lymphatiques, la partie fondamentale du ganglion, *le système folliculaire.*

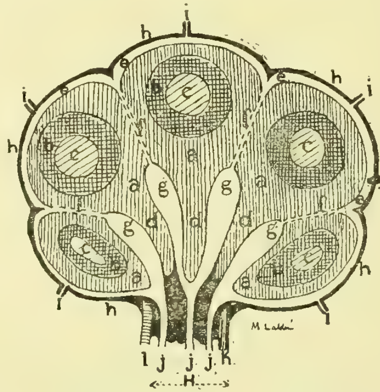


Fig. 102. — Figure schématique de ganglion lymphatique (F. Bezançon et M. Labbé). — *a*, Nappe réticulée diffuse ; — *c*, Follicule ; — *d*, Cordon folliculaire ; — *e*, Sinus sous-capsulaire ; — *g*, Sinus caverneux ; — *h*, Capsule ; — *i*, Lymphatiques afférents ; — *j*, Lymphatiques afférents ; — *l*, Artère ; — H, Hile du ganglion.

On a coutume de considérer le système folliculaire comme formé : 1° de masses arrondies, appelées follicules, situées dans la zone corticale du ganglion ; 2° de cordons allongés, ou cordons folliculaires, plongés dans la zone centrale ou médullaire du ganglion. La partie du ganglion appelée follicule par les auteurs classiques est en réalité plus complexe, comme nous l'avons prouvé [1]. Elle ne se montre qù'exceptionnellement sous forme de masses arrondies entourées d'un sinus lymphatique, mais bien plutôt sous forme de nappe diffuse, pour laquelle nous avons proposé le nom de *nappe réticulée diffuse* qui n'est sillonnée que de place en place par quelques rudiments de sinus et nullement segmentée par ceux-ci en territoires

[1] F. Bezançon et M. Labbé. Recherches sur la structure des ganglions lymphatiques. *Bull. Soc. anat.*, mai 1898.

arrondis. De cette nappe réticulée se détachent dans la région médullaire des cordons folliculaires qui, en continuité par leur base avec la nappe réticulée, sont sur tout le reste de leur trajet environnés par le système des sinus caverneux.

Du sein de cette nappe de tissu réticulé émergent des masses arrondies ou ovoïdes qui se distinguent de la nappe réticulée voisine par le tassement plus considérable des cellules qui les constituent ; ce sont les *follicules*. Nulle part ces follicules ne sont directement entourés d'un sinus apparent ; toujours, comme nous l'avons montré, ils sont séparés de la cavité du sinus par une zone plus ou moins importante de nappe réticulée.

Les follicules se présentent sous deux aspects, les uns sont homogènes formés dans toute leur masse, par des cellules très tassées et très colorables ; les autres présentent un centre clair, dont nous verrons plus loin la signification exacte.

Le tissu propre du ganglion est formé d'un stroma délicat de tissu réticulé dessinant des mailles dans lesquelles sont contenues les cellules lymphatiques. Le tissu et les cellules qu'il contient s'agencent d'une façon différente selon les diverses régions du ganglion. La nappe réticulée est essentiellement constituée par un réseau continu de tissu réticulé qui délimite des petites alvéoles de dimensions sensiblement égales ; dans ces alvéoles sont des cellules lymphatiques plus nombreuses que dans les sinus, moins tassées que dans les follicules. Ces cellules sont des lymphocytes et, en nombre à peu près égal, des petits leucocytes mononucléaires, avec tous les intermédiaires ; on trouve enfin, du moins chez le lapin et le cobaye, dans les parties de la nappe qui confinent aux sinus, des leucocytes éosinophiles bi ou tri-nucléées.

Les *follicules à cellules uniformes* sont composés presque exclusivement de lymphocytes, qui y sont très tassés et rangés en séries concentriques ; les processus de karyokinèse semblent faire défaut.

Les *follicules à centre clair* qui, du moins chez les animaux de laboratoire, sont plus nombreux que les précédents, tout en étant, au contraire, plus rares chez l'homme adulte, sont constitués essentiellement de deux parties : 1° une zone périphérique formée uniquement de lymphocytes très tassés, dessinant dans leur ensemble soit

un anneau complet, soit un fer à cheval, au niveau duquel on n'observe, pas plus que dans le follicule à cellules uniformes, de figures de karyokinèse.

2° Une zone centrale située à l'intérieur de la couronne de lymphocytes ; cette zone claire (centre germinatif de Flemming) est formée

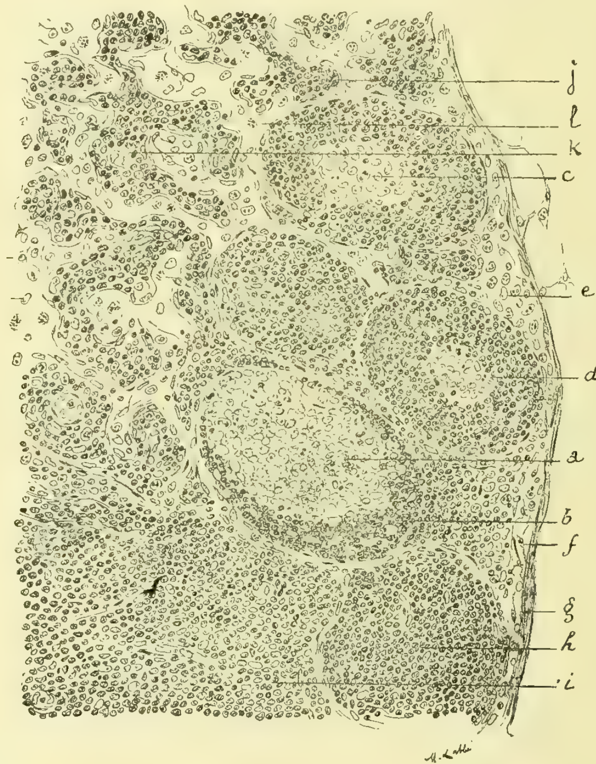


Fig. 103. — Ganglion normal (ganglion inguinal de cobaye sain) (F. Bezançon et M. Labbé) ; *a*, Centre germinatif d'un follicule ; — *b*, Couronne de lymphocytes périphériques ; — *c*, Figure dè karyokinèse dans un centre germinatif ; — *d*, Fragments nucléaires libres dans un centre germinatif ; — *e*, Leucocyte mononucléaire dans le sinus sous-capsulaire ; — *f*, Cellule fixe du réticulum du sinus ; — *g*, Capsule ; — *h*, Follicule dépourvue de centre germinatif ; — *i*, Nappe réticulée ; — *j*, Cordon folliculaire ; — *k*, Capillaire sanguin dans un cordon ; — *l*, Cellule éosinophile dans le système caverneux ; — *m*, Cellule du réticulum du système caverneux ; — *n*, Leucocyte mononucléaire dans le système caverneux.

par de gros leucocytes mononucléaires dont un très grand nombre sont en voie de karyokinèse.

Les cordons folliculaires comprennent les mêmes formes cellulaires que la nappe réticulée, mais les lymphocytes y sont plus rares, tandis que les petits leucocytes mononucléaires constituent la *majorité des cellules* et que les leucocytes éosinophiles sont très nombreux.

La nappe réticulée, de même que les cordons folliculaires qui se continuent insensiblement avec elle, semblent être le lieu du ganglion ou s'accumulent les leucocytes formés dans les follicules, où ils achèvent de se développer avant d'être déversés dans les sinus et de là dans les voies lymphatiques efférentes.

Dominici[1], dans un travail récent, a précisé les caractères des divers leucocytes mononucléaires qu'on trouve au sein des follicules ; ces mononucléaires sont de deux ordres : les uns bien différenciés, à noyau clair, vésiculeux, à protoplasma fixant l'éosine, sont des *macrophages* ; les autres doivent être considérés comme des éléments figurés à l'*état larvaire*, n'ayant pas encore acquis de caractères spécifiquement différentiels. Si l'on ne peut admettre, dit-il, que ces divers mononucléaires dérivent d'une cellule germinative unique, il est possible au contraire que les cellules germinatives qui leur donnent naissance, tout en étant morphologiquement semblables, soient cependant d'espèces différentes ; il semble d'ailleurs que même morphologiquement on puisse distinguer :

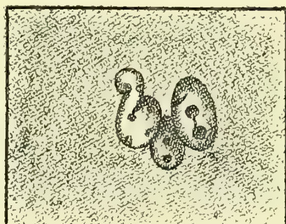


Fig. 105. — Macrophage de grande taille à noyau bourgeonnant (d'après Dominici).

1° Les mononucléaires ordinaires, caractérisés par un noyau arrondi, ponctué de grains de chromatine comme ceux des lymphocytes, mais dans lesquels le grain de chromatine central l'emporte parfois de beaucoup sur les grains périphériques, bien plus fortement charpentés donc que celui des macrophages ;

2° Des cellules à protoplasma bourgeonnant, comparables aux précédentes, mais dont le protoplasma est hérissé de bourgeons protoplasmiques qui se détachent pour former les hématoblastes de Hayem ;

3° Des cellules germinatives de Flemming, à grand noyau clair serti d'un protoplasma abondant, fixant fortement les couleurs basiques ;

4° Des cellules à protoplasma basophile aussi, mais à noyau foncé et excentrique (plasmazellen).

[1] Dominici. *Le ganglion lymphatique* (L'Œuvre médico-légal). Paris, 1902, Masson, édit.

Le mode de formation des leucocytes dans le ganglion a été longtemps l'objet de vives controverses : Flemming considère que les follicules sont la partie fondamentale du ganglion et que c'est à leur niveau que se fabriquent les lymphocytes. Pour Ranvier, d'étroites connexions existent entre le système folliculaire et le système caverneux. Le système folliculaire n'est pas un système fermé, il n'est entouré que d'une pseudo-capsule qui se laisse facilement traverser par les cellules et les substances inertes en circula-

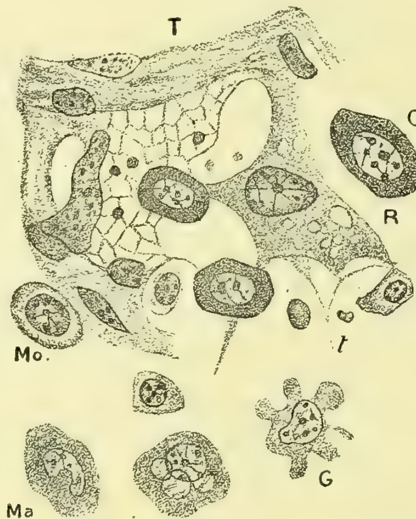


Fig. 105. — Portion de cordon folliculaire (d'après Dominici). — T, Travée principale du réticulum; — C, Cellule germinative; — R, Grande cellule conjonctive du réticulum; dans le réticulum sont des tingibles Körper. — Mo, Mononucléaire ordinaire; — Ma, Macrophages à noyau incurvé; — G, Cellule à noyau bourgeonnant formant des globullins.

tion dans la lymphe. Ce système folliculaire, par suite de sa richesse en capillaires sanguins, constitue un milieu extrêmement oxygéné, tandis que la lymphe qui circule dans les sinus est relativement pauvre en oxygène. Les leucocytes, qui sont très avides d'oxygène, quittent les cavités des sinus pour pénétrer dans la région folliculaire; là, trouvant un milieu favorable, ils se multiplient par division directe et les cellules de nouvelle formation reviennent dans la circulation lymphatique.

Toutes nos recherches sur le ganglion lymphatique normal et sur le ganglion dans les processus infectieux nous portent à admettre que la formation des globules blancs est due au mécanisme décrit

par Flemming : ce sont les centres germinatifs, dans lesquels on constate une activité de division cellulaire karyokinétique extrême qui sont pour nous les lieux de production des globules blancs. Le système folliculaire n'est donc pas un simple lieu de passage où les cellules trouvent en abondance de l'oxygène pour se multiplier ; il paraît être la partie fondamentale du ganglion, celle qui fournit les cellules nécessaires à l'organisme, au fur et à mesure des besoins de la rénovation cellulaire.

Il ne nous a pas semblé qu'à l'état physiologique chez l'animal adulte, le ganglion jouât un rôle dans la formation des hématies et des leucocytes polynucléaires neutrophiles ; par contre, nous avons fréquemment observé des leucocytes éosinophiles, des mastzellen, des macrophages. Pour ces derniers, nous avons montré qu'à l'état pathologique ils dérivaient, comme l'a bien montré Cornil, des cellules conjonctives du réticulum desquamé. L'origine des éosinophiles et des mastzellen nous a semblé plus obscure ; si quelques-unes des cellules éosinophiles n'ont qu'un noyau comme les myélocytes, et par suite, peuvent être considérées comme les cellules mères des polynucléaires éosinophiles, la plupart sont par contre polynucléées et, par conséquent, sont des formes terminales qui ne semblent pas formées dans le ganglion ; quant aux mastzellen elles nous ont paru très semblables aux cellules de même aspect qu'on trouve si fréquemment dans le tissu conjonctif.

Le centre germinatif est aussi un centre de destruction des formes usées des leucocytes, car on observe de place en place ce que Flemming a appelé les « tingible Körper », c'est-à-dire des granulations nucléaires, de taille variable, toujours plus petites que le noyau des lymphocytes, prenant fortement et uniformément les matières colorantes. Ces granulations libres et isolées quelquefois, sont le plus souvent réunies en amas et contenues dans l'intérieur de grandes cellules à protoplasma abondant et à gros noyau vésiculeux. Aussi les avons-nous considérées comme des débris leucocytaires contenus dans de véritables macrophages.

Le ganglion lymphatique, conformément aux idées d'Ehrlich, comme nous avons été les premiers à le démontrer en France est donc, à l'état physiologique, un organe à fonction lymphoïde pure.

Les cellules myéloïdes par excellence, les hématies et les leucocytes polynucléaires neutrophile ne se forment pas à l'état physiologique dans le ganglion, *et sont absents du système folliculaire et des voies lymphatiques.*

Tout en laissant intacte cette notion fondamentale du rôle lymphopoïétique prépondérant du système folliculaire, les travaux de Dominici ont montré que le ganglion était susceptible de jouer un certain rôle dans la production des hématies, qu'il renfermait toujours, quoiqu'en très petit nombre, quelques hématies nucléées.

Le ganglion lymphatique est aussi un centre, très rudimentaire d'ailleurs, de destruction des hématies (Bezançon et Labbé, Dominici).

§ II. — **Amygdale.**

L'amygdale palatine, par sa structure, se rapproche beaucoup des ganglions lymphatiques ; sa surface libre présente un grand nombre de cryptes disposées sans ordre et de profondeur variable ; la muqueuse buccale recouvre la surface de l'amygdale et s'enfonce dans les cryptes. Autour de celles-ci, sous la muqueuse, dans le tissu cellulaire, est disposée la partie lymphoïde de l'amygdale.

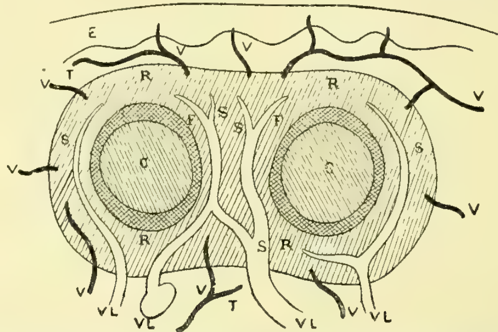


Fig. 106. — Cette figure schématique représente une coupe d'amygdale avec la nappe réticulée R, deux follicules clos, composés d'un centre germinatif C et d'une couronne de lymphocytes périphériques F, les espaces lymphatiques S, origines des vaisseaux lymphatiques efférents VL, le tissu conjonctif péri-amygdalien T, parcouru par les vaisseaux sanguins V, l'épithélium E. (M. Labbé et A. Lévy-Sirugue).

L'amygdale du lapin, qui se montre disposée en fer à cheval autour d'une crypte unique, offre, comme l'un de nous l'a montré avec Lévy-Sirugue [1], un type très favorable pour la description.

[1] M. Labbé et A. Levy-Sirugue. Recherches sur la structure des amygdales. *Bull. de la Soc. anat.*, juillet 1899, et *Presse médicale*, 3 août 1900.

L'amygdale est limitée, du côté de la surface, par une couche



Fig. 107. — Cette figure représente une coupe d'amygdale de lapin vue à un faible grossissement. L'amygdale est disposée autour d'une crypte profonde tapissée par l'épithélium. Elle est entourée par le tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques, qui la séparent des muscles et des glandes en grappes. La nappe réticulée possède des follicules à centre clair, des follicules à cellules uniformes plus petites, et quelques lymphatiques vides (M. Labbé et A. Lévy-Sirugue).

d'épithélium pavimenteux stratifié qui se continue sur les limites de

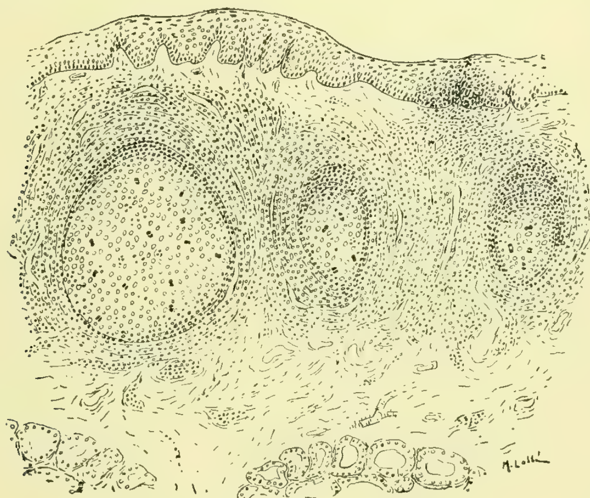


Fig. 108. — Cette figure représente une coupe partielle d'amygdale de lapin vue à un fort grossissement. En haut, on voit l'épithélium, infiltré de cellules embryonnaires en un point ; au-dessous, le tissu conjonctif sous-épithélial avec des capillaires sanguins ; puis la nappe réticulée avec ses espaces lymphatiques en croissants et trois follicules pourvus de centres germinatifs riches en karyokinèse ; plus bas, le tissu conjonctif sous-amygdalien avec les vaisseaux sanguins et lymphatiques ; enfin les glandes en grappe (M. Labbé et A. Lévy-Sirugue).

l'organe avec l'épithélium buccal ; cet épithélium est doublé d'une étroite bande de tissu conjonctif, présentant des papilles nombreuses.

Du côté de la profondeur, l'amygdale est limitée par une couche plus épaisse de tissu conjonctif, qui la sépare des muscles et des glandes adjacentes; mais il n'y a pas de véritable capsule, comme dans les ganglions lymphatiques, le tissu conjonctif se continuant aussi bien à la surface que dans la partie profonde directement avec le tissu lymphoïde.

Le tissu propre de l'amygdale est constitué par une nappe de tissu réticulé, disposée autour de la crypte et contenant, dans son épaisseur, une douzaine de follicules placés sur un seul rang; ces follicules ont la même structure que ceux des ganglions et l'on peut y distinguer les deux espèces : follicules formés de cellules uniformes; follicules à centre clair, plus nombreux. Il n'existe pas, par contre, de cordons folliculaires. La nappe réticulée offre, de distance en distance, des espaces clairs, disposés sous forme de fentes allongées entre les follicules, ou sous forme de croissant à la périphérie de ceux-ci (fig. 109, A); ces fentes, plus nombreuses vers la face profonde de l'amygdale, représentent l'origine des vaisseaux lymphatiques intra-amygdalisiens.



Fig. 109. — Espaces lymphatiques de la nappe réticulée.

Ce système des voies lymphatiques est différent de celui qu'on observe dans les ganglions lymphatiques, il semble que dans l'amygdale il n'y ait pas de lymphatiques afférents; pas de sinus périfolliculaire enfin. Les voies lymphatiques se réduisent aux vaisseaux efférents. Ce qui distingue en effet l'amygdale des ganglions lymphatiques, c'est, en quelque sorte, une différenciation moins marquée de l'organe; ici, comme pour les follicules clos de l'intestin, il y a des connexions plus intimes soit avec le tissu conjonctif, soit avec la muqueuse sousjacente.

Ces connexions avec la muqueuse expliquent la possibilité d'un essaimage de leucocytes de l'amygdale dans la cavité bucco-pharyngée (phénomène de Stöhr); cet essaimage serait moins important qu'on ne l'a prétendu, et pour M. Labbé comme pour Retterer, la majorité des cellules, dites embryonnaires, qu'on rencontre dans

l'épithélium, ne sont que des cellules épithéliales en voie de division.

Pour M. Labbé et A. Lévy-Sirugue, l'amygdale doit être considérée comme un organe d'origine mésodermique ; elle renferme, en effet, les mêmes variétés cellulaires que nous avons décrites dans les ganglions lymphatiques, le lymphocyte et les leucocytes mononucléaires non granuleux qui en dérivent. Comme le ganglion, elle ne renferme aucun leucocyte polynucléaire à l'état physiologique. Les

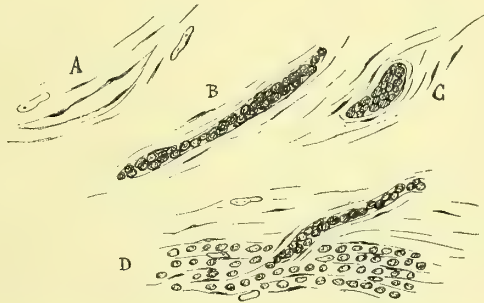


Fig. 110. — Capillaires lymphatiques. — A, Lumière vide ; — B, Lumière bourrée de lymphocytes ; — C, Capillaires s'enfonçant dans le tissu amygdalien ; — Capillaires à parois complexes.

leucocytes se forment dans les centres germinatifs et de là essaiment dans la nappe réticulée périfolliculaire et dans le tissu conjonctif ambiant, ou bien dans les vaisseaux lymphatiques efférents.

Outre ce rôle leucocytopoïétique, l'amygdale joue, grâce à son épithélium, un rôle de protection contre les corps étrangers et les bactéries saprophytes et pathogènes de la cavité bucco-pharyngée qui se trouvent à l'état normal à sa surface. L'amygdale sert enfin, comme les ganglions, à la destruction des vieux leucocytes qu'on retrouve dans les centres germinatifs englobés dans des macrophages sous forme de granulations (tingible Körper).

§ III. — **Follicules clos.**

Les follicules clos isolés ou agminés en plaques de Peyer ont une structure comparable à celle de l'amygdale.

Ils sont essentiellement constitués par une série de follicules, plongés eux-mêmes dans une masse réticulée diffuse, se continuant

insensiblement avec le derme ; on ne voit ni cordons folliculaires, ni sinus caverneux.

Pour Simon [1], c'est tout le derme qui, dans l'intestin est assimilable à la substance médullaire du ganglion ; il est formé de tissu réticulé, dans les mailles duquel on trouve des éléments libres qui sont des lymphocytes, des mononucléaires moyens, des plasmazellen, des macrophages ; quelques rares mastzellen, de nombreux polynucléaires éosinophiles.

Ces mailles communiquent par de larges fentes avec les trajets lymphatiques, il se fait par là un échange continu et dans les deux sens entre le derme et la circulation lymphatique.

C'est enfin dans le derme que s'accumulent pour y être détruits, les polynucléaires neutrophiles, venus par la circulation sanguine ; ils se massent surtout dans le tissu périfolliculaire, mais on en retrouve d'autres dans le derme de régions presque complètement dépourvus de follicules. Ces polynucléaires, au lieu d'être détruits par les macrophages, s'éliminent par l'épithélium, c'est une extension du phénomène de Stöhr.

Les leucocytes éosinophiles passent aussi du derme dans la cavité intestinale à travers l'épithélium. Ce passage ne se fait qu'au niveau des glandes. Chez l'animal à jeun, le nombre des éosinophiles du derme et des formes de passage dans les glandes est très diminué ; quand on provoque une sécrétion abondante de suc entérique, on provoque une infiltration massive d'éosinophiles dans le derme et l'on trouve dans les cavités glandulaires toute une série d'intermédiaires entre l'éosinophile normal et le coagulum de sécrétion.

Renaut a, en outre, décrit sous le nom de *points lymphatiques*, de petits îlots de tissu lymphoïde formés d'un stroma conjonctif réticulé comparable à celui des sinus caverneux du ganglion et logeant des cellules lymphatiques; des vaisseaux afférents y aboutissent, des lymphatiques en émanent. Ce qui les caractérise, c'est la variabilité de leur siège.

[1] Simon. *Contribution à l'étude de l'appareil lymphoïde de l'intestin.* Th. de Paris, 1903. Steinheil, édit.

§ IV. — Thymus[1].

Des ganglions lymphatiques ou plus exactement des follicules clos et de l'amygdale, on peut encore rapprocher le thymus. La texture de cet organe est cependant déjà plus complexe ; sans doute à cause de son caractère d'organe fœtal, le thymus renferme à côté des éléments lymphoïdes qui sont prédominants des éléments myéloïdes, comme il en existe dans le ganglion et la rate embryonnaires.

Le thymus se compose de deux lobes, formés chacun d'un certain nombre de lobules, subdivisibles eux-mêmes en lobules fondamentaux. Chaque lobule comprend deux zones, l'une corticale, sombre et compacte ; l'autre médullaire, claire et lâche, ces deux régions sont d'ailleurs constituées d'une manière identique ; elles renferment les mêmes variétés de cellules, incluses dans les mailles d'un fin réticulum, formé lui-même de cellules étoilées anastomosées ; les cellules sont seulement en proportion différente selon les points ; la substance médullaire contient enfin seule des formations spéciales au thymus *les corpuscules de Hassal.*

Les lobules thymiques sont, d'après Renaut, formés, à leur périphérie, par de véritables follicules, analogues à ceux des ganglions lymphatiques plongés dans un tissu adénoïde plus ou moins lâche.

La majorité des cellules est constituée par des lymphocytes ; on trouve aussi en moins grand nombre des petits mononucléaires et des grands mononucléaires ; quelques cellules mononucléées contiennent, d'après Ghika, des granulations neutrophiles dans leur protoplasma et représentent de véritables *formes intermédiaires.* Les polynucléaires neutrophiles sont toujours très peu nombreux, les éosinophiles et les mastzellen exceptionnels.

Les hématies nucléées et les myélocytes sont également en petit nombre, à l'état physiologique du moins, car à l'état pathologique, on peut observer une véritable réaction myéloïde.

Les cellules de charpente se présentent sous plusieurs variétés ; les unes sous l'aspect de cellules à grand noyau vésiculeux allongé très clair, à protoplasma ramifié ; les autres sous forme de cellules

[1] Ghika. *Etude sur le Thymus.* Thèse Paris, 1901. Steinheil, édit

caractérisées par un noyau plissé et par une lamelle protoplasmique irrégulièrement polygonale (cellules épithélioïdes) ; d'autres figurent des plaques protoplasmiques, véritables cellules géantes contenant soit un, soit deux ou trois noyaux vésiculeux clairs.

Ces diverses cellules se voient surtout dans la couche médullaire.

Quant aux corpuscules de Hassall, situés exclusivement dans la substance médullaire, ils sont formés de deux parties, l'une centrale, l'autre périphérique. La zone centrale, dans les formes jeunes, est représentée par une à trois cellules volumineuses, sphériques ou

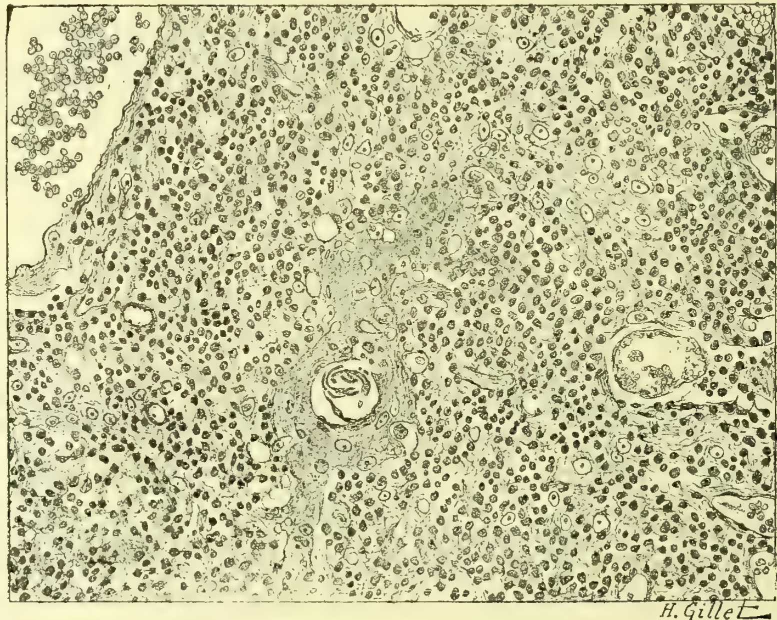


Fig. 111. — Thymus du chat (Roger). — Réticulum bien visible ; nombreux lymphocytes ; cellules de charpente à grand noyau clair et à nucléole distinct ; corpuscules de Hassall ; vaisseaux sanguins.

polyédriques, ressemblant à des cellules épithéliales ; la zone périphérique est constituée par des lamelles d'apparence cornée, imbriquées en bulbe d'oignon autour de l'autre zone. Ces lamelles renferment parfois encore un noyau en voie d'atrophie.

Les corpuscules plus âgés subissent les dégénérescences hyaline, colloïde ou graisseuse. Les cellules centrales dégénèrent les premières ; à un stade plus avancé, les corpuscules se transforment en une véritable cavité kystique, limitée par une coque stratifiée plus ou moins épaisse.

La paroi des corpuscules a une structure essentiellement polymorphe, tantôt elle est formée d'une seule rangée de cellules plates, d'apparence endothéliale; tantôt elle se compose de lamelles écailleuses, réfringentes, comparables à celles des globes épidermiques du cancer.

Chez l'homme, les corps de Hassall apparaissent vers le quatrième et cinquième mois (Ghika). Pour quelques auteurs, ils représentent les restes de la structure épithéliale que présente le thymus au début du développement; pour d'autres, ils dérivent de l'endothélium vasculaire ; pour Ghika, ils proviennent des cellules du réticulum, ces dernières ayant d'ailleurs une origine mésodermique ou mieux endothéliale, selon l'hypothèse déjà soutenue par Ranvier et Cornil. Certains corpuscules sont encore reliés à des capillaires par de véritables pédicules.

Quelques mois ou quelques années après la naissance, le thymus entre en régression, il subit une dégénérescence graisseuse presque complète : le tissu thymique persiste cependant sous forme d'îlots noyés dans une masse fibro-graisseuse abondante. Les corpuscules de Hassall persistent jusqu'à un âge avancé ; ils disparaissent chez les sujets très âgés.

§ V. — **Rate**[1].

La rate est essentiellement constituée par un système de tissu lymphoïde, analogue au système folliculaire des ganglions, plongé dans un tissu très particulier, *la pulpe* splénique.

La rate du cobaye qui est subdivisée par des tractus fibreux partis de la capsule périphérique en véritables lobules et qui présente d'autre part un système de cordons de la pulpe et de sinus nettement délimités (Bezançon) convient mieux à l'étude que la rate de l'homme.

Système folliculaire. — Il est constitué essentiellement par les *corpuscules de Malpighi* et leurs prolongements ; ceux-ci sont des sphéroïdes ou plutôt des corps oblongs qui apparaissent arrondis ou

[1] F. Bezançon. *La rate dans les maladies infectieuses.* Thèse Paris, 1895. Steinheil, édit. — F. Bezançon et M. Labbé. *Congrès de Paris, 1900.* — Dominici. Histol. de la rate à l'état normal et pathol., *Arch. de méd. exp.*, janvier 1900.

ovoïdes sur la surface de section, selon que la coupe a passé par leur grand ou leur petit diamètre.

Les corpuscules de Malpighi ont la même structure que les follicules du ganglion et, comme eux, se présentent tantôt sous l'aspect de corpuscules à cellules uniformes, tantôt sous celui de corpuscules à centre clair. Ils sont en général traversés par une artériole située tantôt à leur centre, tantôt plus ou moins excentriquement au voisinage de la périphérie. Dans les corpuscules à cellules uniformes, l'artériole est située au centre ; tandis qu'elle est à la périphérie, en dehors du centre germinatif, dans les corpuscules à centre clair (F. Bezançon et M. Labbé).

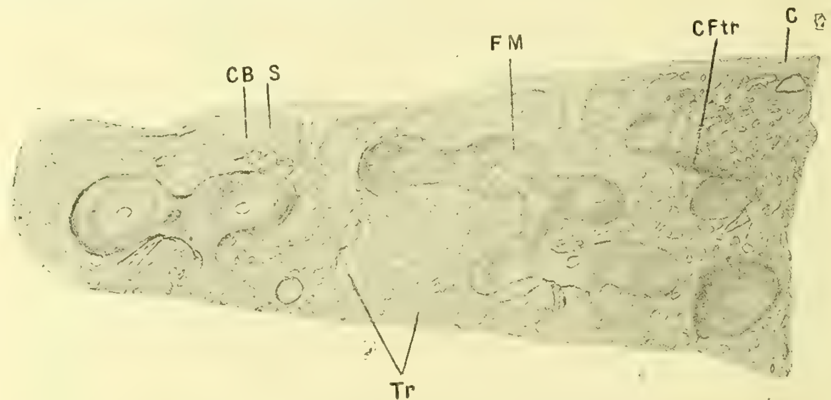


Fig. 112. — Portion de rate de lapin adulte. Dessin demi-schématique (Dominici). — C, Capsule ; — FM, Système folliculaire ; — CFtr, Cordon folliculaire transversal ; — CB, Cordons de Billroth ; — S, Sinus ; — TR, Travées fibreuses.

De ces corpuscules se détachent des bandes de tissu lymphoïde formant, soit des traverses les unissant les unes aux autres, soit des expansions ramifiées. Ces irradiations sont les homologues des cordons folliculaires du ganglion (Dominici).

Des recherches que nous avons entreprises, il nous a semblé résulter que l'analogie du système folliculaire de la rate et de celui du ganglion était absolument complète et que le corpuscule de Malpighi n'est pas plus plongé à même la pulpe splénique que le follicule du ganglion n'est entouré directement par les sinus lymphatiques. De même qu'autour du follicule proprement dit existe une zone réticulée diffuse, qui se continue avec les cordons folliculaires et a la même structure que ceux-ci, de même chez le cobaye et le lapin du moins,

autour du corpuscule de Malpighi proprement dit existe une *nappe de tissu réticulé diffuse* qui se distingue du corpuscule par l'orientation diffuse des travées, par le tassement moindre des cellules lymphatiques et la proportion prépondérante des leucocytes mononucléaires, à protoplasma abondant et la rareté relative des lymphocytes.

Pulpe splénique. — Entre la capsule et ses prolongements fibreux d'une part et le système folliculaire d'autre part, est répandue la pulpe splénique, creusée de grandes cavités vasculaires.

Chez le cobaye, ces grandes cavités forment un vaste réseau tortueux qui transforme la masse de la pulpe en une série de cordons, *cordons intervasculaires de Billroth* ; ces cordons et ces cavités vasculaires s'intriquent les uns dans les autres comme des pièces découpées d'un jeu de patience. Chez l'homme, il n'existe pas de système de cordons aussi nettement délimités et l'intrication est si profonde qu'il est difficile de saisir les rapports des diverses parties constituantes.

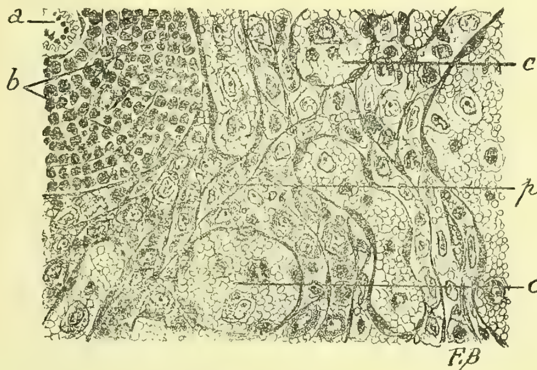


Fig. 113. — Coupe d'ensemble montrant les rapports des capillaires veineux avec la pulpe splénique (rate de cobaye demi-schématique (F. Bezançon). — *a*, Artériole ; — *b*, Corpuscule ; — *c*, Capillaires veineux ; — *p*, Cordons de la pulpe.

En réalité, il n'y a pas de cordons de la pulpe, mais une infinité de petites logettes, délimitées par les mailles du tissu réticulé, dans lesquelles sont contenus les éléments de la pulpe proprement dite.

Ces éléments de la pulpe sont en majorité des hématies et des leucocytes mononucléaires. Les hématies sont en moins grande quantité que les leucocytes mononucléaires. La plupart de ces leucocytes mononucléaires forment ce qu'on appelle les *cellules de la pulpe* et ont le même caractère que les macrophages du ganglion

lymphatique. On trouve en outre des lymphocytes et des petits leucocytes mononucléaires.

Comme l'un de nous l'a montré dans sa thèse, les leucocytes polynucléaires, qui sont déjà absents des corpuscules de Malpighi sont en très petit nombre dans la pulpe.

On trouve enfin des globules blancs en voie de désintégration, des fragments irréguliers basophiles ou acidophiles provenant de leucocytes ou d'hématies. Ces fragments sont libres ou bien englobés dans les macrophages, mais comme Bezançon, Dominici, l'ont fait remarquer, les phénomènes de phagocytose sont bien peu actifs dans la pulpe à l'état physiologique.

Les sinus apparaissent arrondis ou allongés en forme de fente, ils sont dépourvus de parois propres et tapissés par des cellules endothéliales anastomosées ; ils contiennent des hématies en plus grand nombre que les logettes de la pulpe, mais le nombre de leucocytes qu'ils contiennent est en proportion beaucoup plus considérable que dans le sang ; l'un de nous a pu compter 30 ou 40 leucocytes dans la lumière d'un sinus de calibre moyen. Dominici donne un rapport de 1 leucocyte à 30, 40, 10, 5, 2 hématies, suivant les cavités sinusiales. Ces leucocytes appartiennent surtout à la série lymphoïde ; on voit cependant quelques leucocytes polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ; ceux-ci, d'après Dominici, semblent apparaître surtout pour être détruits par les macrophages, qui jouent dans les sinus un rôle plus actif que dans les logettes de la pulpe. Ces macrophages, en petit nombre, d'ailleurs, contiennent dans leur protoplasma des hématies en voie de désintégration et du pigment ocre, des polynucléaires en voie de plasmolyse et de karyolyse.

On discute encore sur l'existence de globules rouges à noyau dans la pulpe. Malassez, Bizzozero ont affirmé le rôle hématopoïétique de l'organe ; Neumann considère que cette fonction serait périmée dans la rate depuis la fin de la vie intra-utérine ; Dominici dit que la rate du lapin adulte renferme encore cependant quelques hématies nucléées.

Les connexions du système folliculaire et de la pulpe ont fait l'objet de nombreuses controverses. Il semble qu'il n'y ait pas de démarcation bien tranchée entre les alvéoles du système folliculaire

et les logettes de la pulpe. Peu à peu, en effet, on voit apparaître des globules rouges dans les logettes lymphatiques ; ceux-ci sont apportés par les capillaires, irradiés de l'artériole centrale qui a traversé, sans s'y terminer, les corpuscules de Malpighi. Pour Muller, ces capillaires présenteraient une paroi extrêmement mince qui se diviserait en fibres allant se confondre avec les parois des logettes de la pulpe. Dominici a bien décrit ce mode de passage et a montré le capillaire dont les cellules endothéliales se disjoignent et s'anastomosent avec les travées du réticulum conjonctif, au lieu de s'anastomoser avec la paroi d'une veine.

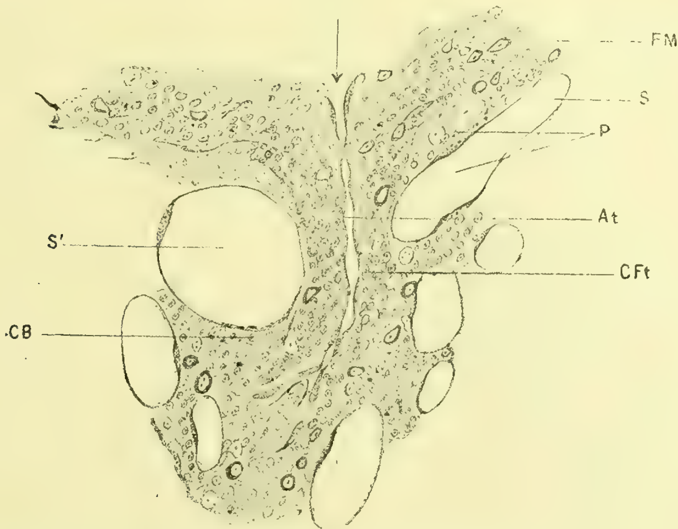


Fig. 114. — Limite d'un corpuscule de Malpighi et cordon folliculaire de terminaison (Dominici). — FM, Corpuscule de Malpighi ; — P, Pulpe ; — S, Sinus ; — At, Artériole terminale allant du follicule dans la pulpe ; — CFt, Cordon folliculaire terminal ; — CB, Cordon de Billroth.

Les lacunes de la pulpe s'ouvrent dans les sinus veineux par de vastes orifices décrits par Legros et Robin. En résumé, c'est tout le réseau de la pulpe qui sert d'intermédiaire entre le sang artériel et le sang veineux.

Le système de la pulpe et des sinus est, dans la rate, l'homologue du système des voies lymphatiques du ganglion ; les deux organes possèdent le même système folliculaire mais, tandis que dans le ganglion, ce système folliculaire est appendu sur le trajet de la lymphe, dans la rate, il est appendu sur le trajet du

sang ; dans le ganglion, les cellules lymphatiques, formées au sein des follicules, dans les centres germinatifs, après avoir achevé leur formation dans la nappe réticulée diffuse ou dans les cordons folliculaires, essaiment de là dans les sinus caverneux qui les entraînent dans les vaisseaux lymphatiques efférents. Dans la rate, les cellules lymphatiques formées au sein des corpuscules de Malpighi, également dans les centres germinatifs, après avoir achevé leur formation dans la nappe réticulée et les cordons folliculaires essaiment dans le réseau lacunaire sanguin intermédiaire entre les artérioles et les veines.

Ainsi le ganglion et la rate nous apparaissent, par leur centre germinatif, comme des centres de formation et de destruction des leucocytes usés (tingible Körper) où l'on voit, côte à côte, la karyolyse et la kariokynèse cellulaire servant à la rénovation cellulaire.

Leur rôle dans la destruction des hématies existe, mais est seulement rudimentaire.

Le ganglion et la rate ne sont pas exclusivement des centres de formation et de destruction des cellules lymphatiques, ce sont aussi, tous les deux, des organes d'arrêt ; le premier fait la police de la circulation lymphatique, le second celle de la circulation sanguine. Cette action d'arrêt qui s'exerce contre tout corps étranger, de quelque nature qu'il soit, vivant ou inanimé, est surtout l'œuvre des macrophages.

Elle semble s'exercer aussi contre les cellules usées, en circulation, qui sont de véritables corps étrangers, et l'on voit dans les sinus lymphatiques, les macrophages englober des leucocytes mononucléaires de la lymphe, et dans la pulpe splénique, les macrophages se charger des leucocytes polynucléaires usés du sang et aussi des vieilles hématies.

L'analogie de la rate et du ganglion [1] est-elle absolue et la différence réside-t-elle seulement dans la position de ces deux organes, ou bien la fonction de la rate n'est-elle pas plus complexe que celle

[1] Même en admettant que la rate ait chez l'adulte une ébauche de fonction myéloïde, cela ne constituerait pas un caractère la séparant du ganglion, car celui-ci, d'après Dominici comme nous l'avons rappelé, à un degré encore moindre que la rate, jouirait aussi de la fonction myéloïde.

du ganglion ? Certains hématologistes, Dominici en particulier, attribuent à la rate, à côté de sa fonction lymphoïde indiscutablement prépondérante pour lui, une fonction myéloïde analogue à celle de la moelle osseuse. Cette fonction est indiscutable, comme nous le verrons chez le fœtus, elle existe même à l'état adulte chez certaines espèces animales ; elle est, d'autre part, susceptible de reviviscence chez l'homme, au cours d'un grand nombre d'états pathologiques, comme l'a montré Dominici. Il n'en reste pas moins vrai qu'à l'état physiologique, conformément à la théorie soutenue par Ehrlich, à laquelle nous nous sommes pleinement ralliés, la rate et le ganglion sont des organes lymphoïdes, fabriquant des cellules lymphatiques, en opposition par suite avec la moelle osseuse, organe myéloïde qui fabrique les véritables cellules de sang, les hématies nucléées, souche des hématies et les myélocytes, souche des leucocytes polynucléaires.

§ VI. — **Moelle osseuse**[1].

La moelle osseuse présente un aspect tout différent selon qu'on l'étudie chez le fœtus, le jeune enfant ou l'adulte.

Chez le fœtus et le jeune enfant, où elle apparaît rouge, gorgée de sang, c'est un organe en pleine activité ; chez l'adulte, où elle se montre de couleur blanchâtre, presque exsangue, comme une masse adipeuse, c'est un organe presque complètement inerte au point de vue hématopoïétique dans la plupart des os, mais qui reste cependant toujours vivace dans certains territoires osseux. En activité et en extension dans le squelette des os longs qui sont en état d'accroissement pendant la première enfance, la moelle commence à s'atrophier dans les os longs à partir de la deuxième enfance, et finalement chez l'adulte, est cantonnée dans les os du crâne, dans le sternum, les côtes, le rachis (Neumann). Vers la vingt-cinquième année, alors que se produit l'ossification des épiphyses, le reliquat de tissu myéloïde des extrémités diaphysaires s'hyperplasie et une

[1] Roger et Josué. *La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections* (L'Œuvre médico-chirurgicale), 1899, Masson, édit. — Josué. Thèse Paris, 1898. — Dominici. Le sang et le rôle hématopoïétique de la moelle osseuse in *Manuel d'hist. path.* de Cornil et Ranvier, 3e édit., t. II, p. 581. Alcan, édit.

moelle rouge vivace où pullulent des hématies nucléées, envahit les cartilages (Neumann).

La moelle osseuse du lapin ressemble singulièrement à la moelle osseuse de l'homme et offre ainsi un bon terrain d'étude ; la moelle d'autres animaux, tels que le cobaye, s'en éloigne davantage et garde même, chez l'animal adulte, la plupart des caractères de la moelle fœtale.

Si, avec Roger et Josué, on fait des coupes en série de la moelle d'un os long du lapin, on distingue trois zones d'aspect différent : une zone centrale représentée par l'artère principale, à parois épaisses, engaînée dans les trois quarts de sa circonférence par un large sinus sanguin; une zone corticale formée par des fibrilles

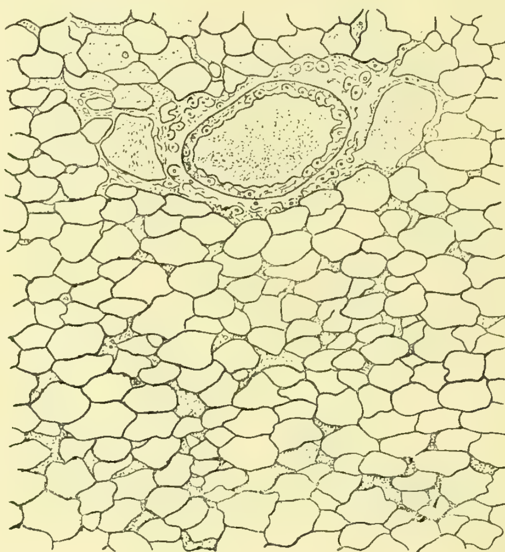


Fig. 115. — Moelle osseuse à l'état de repos (Moelle jaune) [Roger et Josué].

anastomosées en feutrage serré qui constituent une véritable enveloppe ; une zone moyenne qui représente le véritable tissu de la moelle. Cette zone est constituée par des aréoles remplies par des vésicules adipeuses énormes ; ces aréoles sont contiguës ou séparées par des interstices bourrés de cellules.

En réalité, il semble qu'entre la tunique externe des artères, constituée, d'après Van der Stricht, par du tissu conjonctif réticulé

et l'enveloppe fibreuse d'autre part, soit tendue une très mince trame de tissu réticulé; un certain nombre des cellules de ce tissu se sont chargées de graisse et se sont transformées en vésicules, qui sont contiguës les unes aux autres.

Entre certaines vésicules, il n'existe qu'un espace virtuel, tellement l'accolement est intime; entre les autres, au contraire, il existe de véritables couloirs qui aboutissent sur certains points, selon la comparaison de Dominici, à des espaces plus considérables, véritables chambres dont les parois sont formées par 3 ou 4 vésicules plus ou moins écartées les unes des autres.

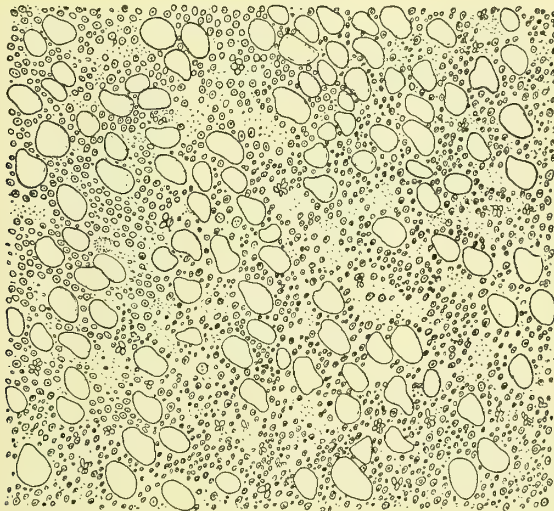


Fig. 116. — Moelle osseuse en activité (Moelle rouge) [Roger et Josué].

Dans ce dédale, les vaisseaux ne pénètrent pas, il n'existe qu'une sorte de tissu lacunaire, placé entre les artérioles terminales et les sinus veineux d'origine, analogue jusqu'à un certain point à la pulpe splénique.

Dans les interstices de cet appareil de soutènement se trouvent incluses les cellules propres de la moelle, qui sont pour la plupart libres de toute attache avec le tissu conjonctif. Ces cellules sont pour une très petite part des cellules analogues à celles que nous avons observées dans la lymphe; pour la plupart des cellules spéciales, *des myélocytes.*

Les cellules spécifiques de la moelle peuvent être groupées en

deux catégories distinctes, selon que leur protoplasma renferme ou non de l'hémoglobine à l'état de diffusion.

1° Série hémoglobinique comprenant les hématies nucléées ;

2° Série leucocytaire, comprenant les cellules proprement dites de la moelle osseuse, les myélocytes à granulations neutrophiles[1] éosinophiles, basophiles ; 3° *une cellule à protoplasma basophile non granuleux*, myélocyte basophile de Dominici ; 4° des cellules géantes à noyau bourgeonnant, ou *mégacaryocytes*.



Fig. 117. — Moelle osseuse du lapin de deux mois (Dominici). — V, Vésicules adipeuses séparées par de véritables couloirs aboutissant à des chambres remplies de cellules ; — M, Mégacaryocytes.

Série hémoglobinique. — On trouve dans la moelle osseuse les divers types d'hématies nucléées que nous avons déjà décrites ; les *normoblastes*, qui sont les représentants les plus importants de la série, les *mégaloblastes* et les *microblastes*[2], qui existent en très petite proportion ; enfin un quatrième élément décrit par Malassez, l'*hématie à large noyau*.

[1] Chez le lapin et le cobaye, les granulations fixent aussi les couleurs acides, d'où leur nom de pseudo-éosinophiles, et les couleurs basiques ; elles sont amphophiles ; chez l'homme, bien qu'elles puissent être légèrement basophiles ; elles sont neutrophiles comme les granulations des polynucléaires qui en dérivent.

[2] Pour Ehrlich, le mégaloblaste n'existe plus dans la moelle à partir de la fin de la vie utérine, à l'état normal ; c'est une cellule fœtale qui ne joue aucun rôle dans la formation des hématies de l'adulte. Tout en admettant cette dernière opinion, Dominici considère que les mégaloblastes existent, bien qu'en petit nombre, dans la moelle et font partie de la série hémoglobinique du tissu myéloïde,

Les hématies nucléées se reproduisent rarement par division directe ; le mode habituel de division est la karyokinèse.

Les normoblastes et les microblastes, après expulsion du noyau deviennent, comme nous l'avons vu, des hématies adultes.

Le mégaloblaste ne donne pas naissance, à l'état normal, aux hématies adultes ; ce processus qui se produit par fonte du noyau, ne s'observe que dans les cas pathologiques (Ehrlich).

Les hématies peuvent se former encore aux dépens des hématies nucléées à large noyau, par bourgeonnement du protoplasma hémoglobique (Malassez).

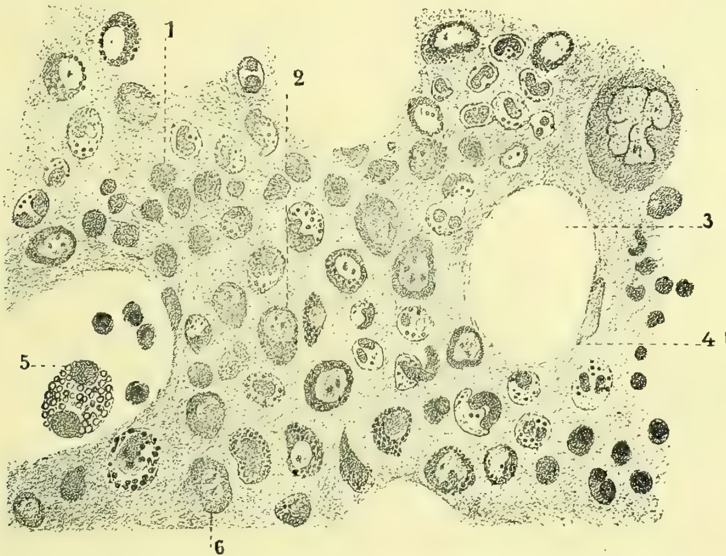


Fig. 118. — Coupe de la moelle osseuse de la diaphyse du fémur d'un lapin âgé de trois mois (d'après Dominici). — 1. Hématie nucléée ; — 2, Myélocyte à granulations amphophiles ; — 3, Vésicule adipeuse ; — 4, Paroi de la vésicule adipeuse ; — 5, Myélocyte à granulations éosinophiles ; — 6, Myélocyte basophile ou orthobasophile.

Les relations du mégaloblaste et du normoblaste ne sont pas exactement connues. Dominici, après avoir rappelé que, embryologiquement, le mégaloblaste a précédé le normoblaste, dit que l'on ne peut dire si le mégaloblaste dérive du normoblaste, ou inversement.

L'étude de la moelle osseuse permet encore d'envisager le problème de l'origine des hématies nucléées. Pour beaucoup d'histologistes, Warthon Jones, Van der Stricht, Neumann, Löwit, Denys et c'est l'opinion récemment encore admise par Dominici, l'hématie

nucléée dérive d'une cellule blanche, primitivement dépourvue d'hémoglobine. Si on colore, en effet, des frottis de moelle par l'éosine-orange-toluidine (procédé de Dominici), on trouve tous les intermédiaires entre les hématies nucléées acidophiles et certains éléments de même aspect à protoplasma basophile.

Série leucocytaire. — MYÉLOCYTES (Cellules médullaires de Cornil). — On trouve en très grande quantité dans la moelle rouge, en petite quantité dans la moelle jaune, des leucocytes mononucléés, à protoplasma granuleux, *myélocytes d'Ehrlich.*

Leur diamètre oscille entre 15 à 25 μ ; leur noyau est volumineux, arrondi, clair; un ou deux grains de chromatine en occupent le centre ; dans certaines conditions très favorables de fixation et de coloration [1] on voit quelques petits grains disposés à la périphérie contre la membrane vésiculaire; un fin treillis de chromatine les réunit.

Les myélocytes renferment dans leur protoplasma des granulations d'affinité variable, d'où la distinction en *myélocytes à granulations amphophiles* (*lapin*, *cobaye*), *neutrophiles de l'homme; éosinophiles; basophiles.* Ces divers myélocytes se reproduisent par division directe ou indirecte dans la moelle, la cellule granuleuse donnant naissance à des cellules filles également granuleuses.

Ce processus n'est pas le seul et, comme nous l'avons déjà rappelé, d'après Dominici, les myélocytes peuvent se former aux dépens d'un leucocyte mononucléé non granuleux, *à protoplasma basophile*, dont la présence a été signalée dans la moelle par Ehrlich, Engel, Pappenhein, Hirschfeld. Cette cellule, capable de se diviser dans la moelle par division directe ou karyokinèse, semble dériver de cellules de même ordre plus petites; cellules indifférentes, cellules embryonnaires des anciens auteurs.

Myélocytes neutrophiles à granulations ε d'Ehrlich. — Les myélocytes à granulations neutrophiles se transforment en polynucléaires neutrophiles, suivant un mécanisme mis en évidence par Kurlow et Ehrlich. Le noyau s'incurve en V, dont les deux branches, d'abord régulières, présentent ensuite des amincissements et des renflements.

[1] Décalquage, fixation par l'iodochlorure de mercure iodé; colorants nucléaires (Dominici).

Ainsi, la cellule embryonnaire, indifférente, revêt les caractères d'un petit myélocyte basophile, qui grandit, acquiert la taille d'un myélocyte à granulation amphophile ou neutrophile, mais est encore non granuleux, se charge de granulations amphophiles ou neutrophiles, découpe son noyau et devient polynucléaire amphophile ou neutrophile (Dominici).

Myélocytes éosinophiles à granulations α *d'Ehrlich.* — Ce myélocyte peut dériver, d'après Pappenhein, d'un myélocyte à protoplasma basophile, analogue à celui qui donne naissance au myélocyte à granulations amphophiles, sans qu'on puisse dire, d'après Dominici, s'il s'agit d'une cellule originelle indifférente, donnant naissance, dans la suite, soit à un myélocyte amphophile, soit à un

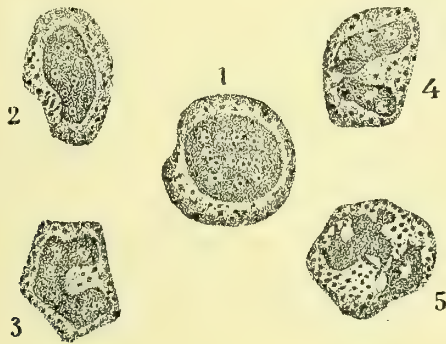


Fig. 119. — 1, Myélocyte amphophile à noyau arrondi ; — 2, Myélocyte à noyau cylindrique ; — 3, 4, 5, Polynucléaires amphophiles (Dominici).

myélocyte éosinophile, ou bien, si les cellules ne sont pas déjà différenciées, mais trop semblables pour être distinguées autrement que par leur évolution subséquente.

Le myélocyte éosinophile se transforme en polynucléaire éosinophile par le mécanisme décrit plus haut pour le myélocyte amphophile.

Myélocyte à granulations basophiles (*granulation* γ) *d'Ehrlich, Mastzelle*). — Les mêmes considérations s'appliquent à cette variété de myélocytes que l'on peut faire rentrer dans la série myéloïde, comme le veut Ehrlich, bien que, comme le fait remarquer Dominici, sa spécialisation de cellule médullaire soit très discutable étant donné son abondance dans le tissu conjonctif, comme nous le verrons dans la suite.

Mégacaryocytes. — Les mégacaryocytes sont des cellules volumineuses, atteignant en moyenne 35 à 45 μ : elles sont caractérisées par un énorme noyau bourgeonnant enroulé en forme de boudin.

Van der Stricht a décrit 3 parties à ces éléments :

1° Le périplasma, c'est-à-dire la bordure même du corps de l'élément figuré, qui est dense et s'étire en prolongements ramifiés, anastomosés entre eux et avec le réticulum conjonctif;

2° Le protoplasma, qui est tantôt basophile, tantôt acidophile, uniformément rose ou sablé d'un piqueté violet sur fond rouge après coloration par l'éosine-orange-toluidine (Dominici);

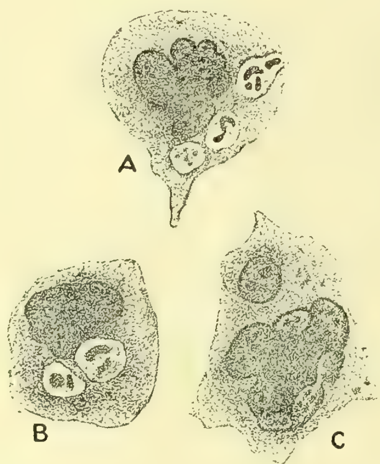


Fig. 120. — A, B, C, Mégacaryocytes englobant des polynucléaires (Dominici).

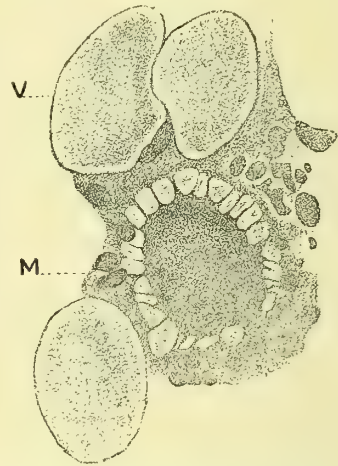


Fig. 121. — M, Mégacaryocyte relié au réticulum de la moelle par des filaments irradiant de sa bordure protoplasmique (Dominici) ; — V, Vésicule adipeuse.

3° Le noyau, d'aspect extrêmement variable, incurvé, enroulé, pelotonné sur lui-même, tantôt très clair, tantôt très foncé, selon sa richesse en chromatine. Il est formé de segments réunis par des filaments chromatiques grêles et courts. Bien que ces segments soient en continuité et qu'il n'y ait par suite qu'un noyau, on peut trouver plus de deux et même plus de quatre sphères attractives dans un élément.

Ces mégacaryocytes, toujours présents dans le tissu médullaire en activité, offrent des connexions avec le tissu de soutènement, comme l'a montré van der Stricht.

Ils se multiplient par division directe et par karyokinèse (Cornil, Denys).

Les mégacaryocytes, d'après van der Stricht, Saxer, Pappenheim, dériveraient des grands leucocytes mononucléaires de la taille des myélocytes ; d'après Dominici, ils pourraient dériver de deux variétés de cellules, les unes à protoplasma basophile, les autres acidophiles. Le noyau se lobe, bourgeonne, la chromatine devient abondante ; la cellule, d'abord libre, entre en connexion avec le tissu de soutènement.

Leur rôle est encore problématique. Saxer les considère comme souche de certains myélocytes, Foa et Salvioli comme des cellules hématoformatives, la plupart des auteurs comme des macrophages.

On peut encore rencontrer, exceptionnellement chez les animaux adultes, fréquemment chez les très jeunes mammifères, de véritables cellules géantes à noyaux multiples isolés, véritables myéloplaxes qui, d'après Malassez, semblent représenter des cellules vasoformatives.

La moelle contient aussi quelques cellules analogues à celles qu'on voit dans les ganglions, des lymphocytes, des mononucléaires ordinaires.

Les cellules de la moelle ne sont pas nettement ordonnées, comme les cellules du ganglion lymphatique, il n'y a qu'une ébauche de systématisation. Mégacaryocytes, hématies nucléées, myélocytes sont mélangés sur les points les plus divers du tissu myéloïde. Ces diverses variétés de formes cellulaires vont d'ailleurs rarement par unité, elles se groupent en amas plus ou moins compact, surtout les hématies nucléées et les myélocytes ; les cellules éosinophiles se réunissent par paires, par 4 ou par 6 ; les mastzellen sont très clairsemés ; les mégacaryocytes, tout en étant fréquemment isolés, sont parfois au nombre de 2 à 4 dans le même carrefour.

Certains carrefours renferment surtout des hématies nucléées ou des hématies adultes ; d'autres, des mégacaryocytes ; d'autres des myélocytes amphophiles ou neutrophiles aux divers stades (Dominici).

CHAPITRE II

STRUCTURE DES APPAREILS HÉMATOPOIÉTIQUES CHEZ LE FŒTUS

Ganglion. — Le ganglion lymphathique, d'après Saxer, est à la fois un organe lymphopoïétique et hémopoïétique, mais nous manquons de documents précis sur la structure de cet organe pendant la période fœtale. Löwit, d'autre part, a trouvé dans les ganglions des érythroblastes incolores qui ne se chargent d'hémoglobine que dans les voies lymphatiques. Dominici admet aussi l'existence des hématies nucléées dans les ganglions chez le fœtus.

Rate. — Tous les hématologistes admettent que pendant la vie fœtale, la rate joue un rôle dans la formation des hématies. Chez le fœtus humain, la formation des hématies nucléées cesse avant la fin de la vie intra-utérine. D'après Hayem, elle persiste davantage chez les jeunes mammifères ; si bien qu'il a pu trouver des hématies nucléées dans la veine splénique chez un chien de 1 an.

Les recherches de Van der Stricht sur le développement de la rate des vertébrés, nous montre nettement que cet organe a, pendant la vie fœtale, une structure beaucoup plus complexe que chez l'adulte.

La rate passe d'abord par un stade (embryon de bœuf de 7 cent.) pendant lequel elle est constituée par un tissu adénoïde dans les mailles duquel on trouve des leucoblastes entremêlés d'érythroblastes nucléées, sans qu'il y ait encore ni corpuscule, ni pulpe différenciés. Plus tard, cette différenciation se produit, et l'on distingue 1° les corpuscules, formés de cellules lymphatiques se reproduisant par karyokinèse ; 2° la pulpe splénique dans laquelle on retrouve des mégacaryocytes, des hématies nucléées qui se reproduisent par karyokinèse et forment des hématies adultes par expulsion du noyau, enfin, des leucocytes à protoplasma finement granuleux, à noyau unique ou polymorphe, ces dernières sont en très petite quantité par

rapport aux hématies nucléées; ces formations myéloïdes n'existent que dans la pulpe et sont absentes du corpuscule; elles forment dans la pulpe des amas, et, en particulier, une zone continue au niveau du rebord des corpuscules de Malpighi.

L'existence de ces formations myéloïdes très importantes dans la rate lorsque le rôle hématopoïétique du foie commence à baisser, va diminuer peu à peu au moment de la naissance ; dans la deuxième enfance on ne trouve guère chez l'homme, d'après Dominici, que de rares hématies nucléées.

Moelle osseuse. — Distribués avec une extrême diffusion dans l'organisme des embryons de mammifères, les éléments myéloïdes circulent primitivement dans les canaux sanguins ou stagnent dans les intervalles compris entre les cellules conjonctives étoilées. Mais, malgré cette mise en circulation et cet éparpillement, les cellules du tissu myéloïde s'accumulent en certaines zones, et surtout au niveau de l'aire vasculaire des membranes choriales hématopoïétiques (Van der Stricht, Mathias Duval) et du foie embryonnaire.

Puis, peu à peu, elles se retirent des canaux sanguins périphériques; elles s'effacent dans la plupart des organes en formation, sauf dans le foie qui est l'organe où le tissu myéloïde prédomine avec massivité pendant la presque totalité de la vie fœtale (Van der Stricht).

Le tissu myéloïde n'apparaît qu'assez tardivement dans le tissu cartilagineux en voie de médullisation. Ce n'est que lorsque la fonction myéloïde du foie va diminuer qu'il va prendre toute son intensité dans la rate et surtout dans le squelette.

Foie[1]. — Aux organes sus-décrits, il faut ajouter le foie, qui joue un rôle hématopoïétique très important pendant la période embryonnaire.

Ce rôle se manifeste dès les premiers jours de son apparition ; au stade primitif, les hématies et les globules blancs se reproduisent par karyokinèse dans l'intérieur du réseau capillaire veineux primitif; cette formation est encore relativement peu abon-

[1] NATTAN-LARRIER. Thèse Paris 1902.

dante, mais cependant beaucoup plus accentuée déjà que dans les autres territoires vasculaires.

L'intervention du foie ne devient plus active que plus tard lorsqu'il s'est formé un réseau capillaire secondaire à l'intérieur des cordons cellulaires hépatiques. Des cellules sanguines pénètrent ainsi à l'intérieur des travées, se multiplient par mitose et forment des îlots ou des cordons pleins constitués par un grand nombre d'érythroblastes et de quelques leucoblastes ; il se forme ainsi des capillaires nouveaux qui constituent un foyer très important d'hématies. A l'intérieur des travées hépatiques se développe aussi des îlots de tissu adénoïde, dans les mailles duquel les érythroblastes et les leucoblastes se multiplient par karyokinèse. Les érythroblastes forment des hématies par expulsion du noyau. Le foie renferme alors aussi de nombreux mégacaryocytes.

CHAPITRE III

RÉACTION DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

§ Ier. — Ganglion.

INFECTION [1]

Organe lymphopoïétique, placé sur le trajet de la lymphe, le ganglion joue un double rôle :

Par son système des voies lymphatiques, le ganglion joue un rôle considérable dans les infections localisées ; c'est un organe d'arrêt, chargé de retenir au passage les bactéries qui ont échappé à la destruction au point d'inoculation et à l'action des leucocytes et des endothéliums dans le trajet des vaisseaux lymphatiques.

Véritable prolongement du tissu conjonctif, les voies lymphatiques intra-ganglionnaires présentent en effet d'une façon intensive et extrêmement précoce les mêmes phénomènes réactionnels qu'ont déjà provoqué les bactéries dans le tissu conjonctif au point d'inoculation.

Nous étudierons successivement le mode de réaction et les lésions des ganglions dans l'infection staphylococcique, dans l'infection charbonneuse et dans l'infection diphtérique du cobaye ; la première nous offrant un type d'infection dans laquelle prédominent les phénomènes de réaction ganglionnaire locale, analogues à ceux qu'on observe dans les adénites banales de l'homme ; les deux autres étant, au contraire, des types d'infection locale ou générale grave.

Infection staphylococcique [2]. — Le ganglion qui dessert le territoire lymphatique correspondant au point d'inoculation des cultures,

[1] F. Bezançon et M. Labbé. Etude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. *Arch. de méd. exp.*, mai 1898 ; — M. Labbé. *Le ganglion lymphatique*. Th. Paris, 1899, Naud, édit.; — F. Bezançon. Art. : « Maladies du système lymphatique » du *Traité de méd. et de thérap.* de Brouardel et Gilbert.

[2] F. Bezançon et M. Labbé. Infections ganglionnaires expérimentales (Charbon staphylocoque) *Soc. de biol.*, 26 mars 1898.

se tuméfie rapidement et se congestionne, mais la congestion est modérée et les hémorragies rares; la réaction principale consiste dans l'apparition, dans le ganglion, des leucocytes polynucléaires qui, à l'état normal, y font défaut complètement ; ces leucocytes sont apportés par les vaisseaux lymphatiques afférents et aussi par les capillaires sanguins.

Le réticulum des voies lymphatiques réagit avec une grande intensité, les cellules se tuméfient, se desquament pour jouer le rôle de macrophages.

Pendant ce temps, le système folliculaire garde toute son intégrité et subit même une hyperactivité fonctionnelle qui persiste pendant toute la durée de l'infection.

Chez certains animaux, qui succombent spontanément à l'infection, on observe des lésions de nécrose et des suppurations.

Infection charbonneuse. — La réaction est très précoce (40 minutes après l'inoculation), la congestion est intense et de nombreuses hématies se répandent dans le système caverneux, des hémorragies dilacèrent même le parenchyme. La leucocytose polynucléaire, la réaction des cellules du réticulum s'observent aussi, mais sont beaucoup moins marquées que dans l'infection staphylococcique. L'activité des follicules persiste.

La réaction du ganglion est courte; au bout de 24 heures, aux phénomènes réactionnels font place de véritables lésions : nécrose des cellules endothéliales et destruction des cellules lymphatiques à l'intérieur des follicules.

Infection diphtérique[1]. — Très rapidement (après deux heures et demie), les ganglions correspondant au territoire au niveau duquel on a pratiqué l'inoculation sont hypertrophiés et congestionnés. Le réticulum des voies lymphatiques est tuméfié, les leucocytes polynucléaires arrivent par les vaisseaux sanguins et lymphatiques afférents. Après 7 heures, l'activité karyokinétique des cellules des follicules commence à diminuer et l'on voit, par contre, apparaître un processus très marqué de fragmentation nucléaire; plus tard, lorsque l'animal va succomber, les lésions nécrotiques sont intenses

[1] BEZANÇON et M. LABBÉ. Effets comparés sur les ganglions du bacille et de la toxine diphtérique. *Soc. de biol.*, 7 mai 1898.

et multiples ; les cellules éosinophiles et les mastzellen s'accumulent alors en très grand nombre dans les régions nécrosées. Les lésions nécrotiques sont encore beaucoup plus accentuées si, au lieu de bacille, on a inoculé de la toxine diphtérique ; les phénomènes de réaction du réticulum manquent à peu près complètement ; l'apport des polynucléaires fait défaut.

Si maintenant nous analysons le mode de réaction du ganglion au processus infectieux, nous voyons qu'il passe par une série de phases :

Congestion. — La première manifestation de l'infection est la congestion, d'autant plus intense en général que l'infection est plus sévère. Les capillaires apparaissent gorgés de sang. La congestion s'accompagne d'une diapédèse active d'hématies. Dans les cordons folliculaires qui représentent la région la plus vasculaire des ganglions, un certain nombre d'hématies traversent la paroi des capillaires dilatés et deviennent libres dans les mailles du réticulum au milieu des cellules lymphatiques ; dans les sinus et dans les systèmes caverneux, on retrouve ces mêmes hématies libres, isolées ou réunies en petits tas. Dans les stades suivants, la congestion et la diapédèse hémorragiques s'accentuent. Les globules rouges se répandent dans les sinus caverneux qu'ils parviennent presque à obstruer en certains points ; ils se réunissent par petits groupes arrondis de 8 ou 10 ou plus et entourent les cellules fixes du réticulum et les leucocytes mononucléaires libres dans les voies lymphatiques. De la fibrine peut aussi s'épancher à la périphérie du ganglion et dans les voies lymphatiques.

Arrivée des leucocytes polynucléaires. — La congestion s'accompagne de l'apparition dans le ganglion des leucocytes polynucléaires neutrophiles qui, comme nous l'avons vu, n'existent dans le ganglion normal ni dans le système folliculaire, ni dans le système caverneux.

Ces leucocytes semblent arriver au ganglion par deux voies : la voie lymphatique et la voie sanguine :

1° Les leucocytes apportés par la voie lymphatique sont en plus ou moins grand nombre suivant les cas ; peu abondants au cours de

l'infection charbonneuse expérimentale dans laquelle il ne se produit au point d'inoculation qu'une faible leucocytose locale, ils sont très nombreux dans l'infection staphylococcique, où il est très facile, sur les coupes, d'observer leur arrivée par les lymphatiques afférents;

2° Par la voie sanguine; la congestion vasculaire s'accompagne en général d'une leucocytose polynucléaire exagérée, d'une margination des leucocytes et d'une issue par diapédèse. Celle-ci peut se produire dans les cordons folliculaires et dans la nappe réticulée, mais l'envahissement est rare et tardif; le follicule et son centre germinatif en particulier ne sont jamais envahis, alors même que les voies lymphatiques sont bourrées de leucocytes polynucléaires.

Disparition des leucocytes éosinophiles. — En même temps que se produit l'arrivée des leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles, on peut constater la *disparition des leucocytes éosinophiles*, si nombreux dans le ganglion du cobaye; cette disparition est à rapprocher de la disparition analogue signalée par tous les hématologistes dans le sang de la circulation générale pendant la période d'état des maladies infectieuses. On assiste d'ailleurs aussi à la réapparition des éosinophiles dans le ganglion, lorsque l'animal survit, comme on voit alors dans le sang une crise éosinophilique.

Réaction des cellules du réticulum. — La réaction des cellules du réticulum des voies lymphatiques est un phénomène très précoce. Cette réaction est en tous points comparable à celle des cellules fixes du tissu conjonctif, de l'endothélium des alvéoles pulmonaires et des séreuses, telles que les travaux de Cornil et Ranvier nous l'ont fait connaître. La cellule se tuméfie, son noyau se gonfle, devient vésiculeux, clair et ovalaire : le protoplasma augmente de volume; la cellule, qui était primitivement plate et appliquée contre une mince travée conjonctive, se soulève et forme une saillie semi-circulaire, puis se redresse et reste attachée à la paroi par un pied rétréci; à un degré plus avancé, elle ne reste plus attachée au bord du sinus que par un prolongement fibrillaire; celui-ci se rompt et la cellule devient libre, elle perd alors ses prolongements et s'arrondit.

Les cellules fixes tuméfiées, jouent un rôle très actif; c'est à elles qu'est due la résorption des hématies épanchées dans les voies lymphatiques; ces hématies apparaissent dans l'intérieur du proto-

plasma, tantôt ayant encore conservé leur forme et leur pigment normal, tantôt ayant gardé leur forme mais perdu leur pigment; elles apparaissent alors comme des taches plus claires que le reste de la cellule. Plus tard, on ne retrouve plus dans les macrophages de globules rouges ayant conservé leur forme, mais on voit du pigment dans leur intérieur, tantôt réparti d'une manière diffuse dans le protoplasma de la cellule, tantôt sous l'aspect de petits grains de couleur jaune brun, analogue au pigment ocre dont il présente les réactions.

Les cellules fixes tuméfiées jouent aussi leur rôle de macrophage vis-à-vis des leucocytes polynucléaires et des microbes qu'elles ont englobés. Le réticulum des systèmes folliculaires passe par les mêmes phases, mais sa réaction est, en général, plus tardive.

Hypertrophie du follicule [1]. — L'hypertrophie du follicule est la règle : pendant les premiers stades de l'infection, la karyokinèse se poursuit dans les centres germinatifs sans être en rien modifiée ; la karyokinèse se fait même jusqu'à un stade très avancé de l'infection, parfois jusqu'à la fin, alors que des phénomènes de nécrose ont envahi le reste de l'organe, le follicule est pour le ganglion l'ultimum moriens. La fonction lymphoïde reste donc assurée ainsi, même dans les infections les plus sévères.

De toutes ces expériences, il résulte que *le ganglion lymphatique se comporte dans les états infectieux avant tout comme un organe lymphopoïétique producteur de lymphocytes et de macrophages*, et qu'il ne semble jouer aucun rôle dans la production des éléments du sang de la série myéloïde, leucocytes polynucléaires et hématies nucléées.

Ainsi formulée, cette conception est un peu trop absolue ; comme il ressort des recherches de E. Weil [2] sur le ganglion varioleux, des expériences de Dominici, le ganglion est susceptible, dans une très légère mesure d'ailleurs, de donner naissance à quelques hématies nucléées et à quelques myélocytes granuleux.

[1] L'hypertrophie du follicule est encore la règle dans les ganglions lymphatiques au voisinage des cancers (Bezançon et Labbé, *Soc. anat.*, avril 1899), les centres germinatifs sont en pleine activité karyokinétique ; lorsque le néoplasme envahit le ganglion, le follicule est encore l'ultimum moriens.

[2] E. Weil. *Le sang et les réactions défensives de l'hématopoïèse dans l'infection variolique.* Thèse Paris, 1900.

ETATS ANÉMIQUES

A la suite de saignées répétées et très abondantes chez le lapin, comme l'a montré Dominici, on observe une légère réaction myéloïde ; il faut soustraire au minimum une quantité de sang correspondant au dixième du poids total de l'animal. Les éléments néoformés sont des hématies nucléées et des leucocytes polynucléaires ; mais pour les premiers, comme le fait remarquer Dominici, la poussée des hématies nucléées est peu marquée dans les ganglions eu égard à celle qui se produit simultanément dans la moelle osseuse ou dans la rate. Quant à la fabrication des polynucléaires, elle se fait par un double mécanisme, par apparition de quelques rares îlots de myélocytes et par, phénomène plus important, selon Dominici, évolution lymphocytaire directe, c'est-à-dire transformation directe de certains leucocytes mononucléaires non granuleux en polynucléaires granuleux, sans stade intermédiaire de myélocytes neutrophiles.

§ II. — **Rate.**

INFECTION

L'analogie de structure du système folliculaire des ganglions et du système corpusculaire de la rate nous permet de penser que dans les divers états infectieux, l'excitation subie par cet organe aura surtout pour effet d'exagérer sa fonction normale lymphopoïétique et d'aboutir à l'essaimage dans la pulpe d'un nombre plus considérable qu'à l'état physiologique de lymphocytes et de leucocytes mononucléaires ; ceux-ci, comme nous l'avons montré, dans la plupart des infections, mais en particulier dans les infections à streptocoque et dans la fièvre typhoïde, se transforment en macrophages et font la police de la circulation sanguine, se chargeant d'englober et de détruire un nombre considérable de leucocytes polynucléaires et d'hématies altérées.

C'est ce qui ressort en effet des recherches que l'un de nous a entreprises sur l'état de la rate dans les diverses maladies infec-

tieuses [1], et des expériences que nous avons faites sur l'état de la rate dans l'infection staphylococcique expérimentale du cobaye ; comme le ganglion, la rate, même à l'état pathologique, est donc avant tout un organe lymphopoïétique.

Son rôle est cependant plus complexe. Déjà l'un de nous, dans sa thèse en 1895, avait été amené à conclure que dans certaines affections, dans l'infection pneumococcique en particulier, *la plupart des lymphocytes du corpuscule sont transformés soit en leucocytes mononucléaires, soit surtout en leucocytes polynucléaires*, qui, à la périphérie du follicule, passent dans la pulpe splénique, où on les retrouve en grand nombre. Admettant la théorie d'Ouskow, il pensait que ces leucocytes polynucléaires dérivaient directement des leucocytes mononucléaires, soit par division directe, soit par karyokinèse.

Etudiant l'état de la rate du lapin dans l'infection pesteuse expérimentale, Van der Stricht [2] avait signalé, d'autre part, la réapparition dans la pulpe de cellules qui n'existent d'ordinaire dans cette région que pendant la période fœtale, des hématies nucléées et des mégacaryocytes.

Dans une série de mémoires, Dominici [3] a repris cette étude au point de vue expérimental et a montré que dans certaines conditions particulières d'infection par le bacille d'Eberth, la rate pouvait récupérer la fonction myéloïde qu'elle possède pendant la vie fœtale.

Le réveil de la fonction ne s'observe pas à la suite d'une simple inoculation de bacille d'Eberth et tout se borne, dans ce cas, à la simple exagération du processus normal : du côté du corpuscule de Malpighi, exagération du pouvoir leucopoïétique ; du côté de la pulpe, destruction intensive de globules rouges et d'hématies bientôt englobés par les macrophages de la pulpe.

Pour assister à l'éveil du tissu myéloïde, il faut prolonger un certain nombre de jours l'état infectieux expérimental ; la rate ne se comporte plus alors comme un ganglion ; elle se comporte comme la

[1] Bezançon. *La rate dans les maladies infectieuses.* Th. Paris, 1895 ; — Bezançon et M. Labbé. *Congrès de Paris*, 1900.

[2] Van der Stricht. *Bull. de l'Acad. roy. de Belgique*, 1897.

[3] Dominici. Hist. de la rate à l'état normal et pathol. *Arch. de méd. exp.* Janv.-mars 1900.

moelle osseuse ; les hématies nucléées surabondent et se multiplient; enfin, pullulent des éléments considérés comme appartenant en propre au tissu de la moelle osseuse active, myélocytes basophiles et surtout neutrophiles.

Mais, d'après Dominici, la transformation myéloïde n'est encore que partielle ; les mégacaryocytes et les myélocytes éosinophiles sont rares ou absents et l'on n'observe la prolifération active de toutes les variétés de cellules myéloïdes que si l'on associe à l'infection typhique, l'action anémiante d'un certain nombre de saignées.

Cette réaction myéloïde, que démontre l'étude des infections expérimentales, est peu marquée dans les infections humaines, elle manque en particulier, comme l'a montré Balthazard dans la fièvre typhoïde. Elle se trouve réalisée, par contre, à un haut degré dans la variole. Dans cette affection, en dehors des phénomènes de réaction du corpuscule, augmentation des lymphocytes et transformation en leucocytes mononucléaires, des phénomènes de destruction pigmentaire et de phagocytose banale, déjà décrits dans la thèse de Bezançon, il existe, comme l'a montré Weil, des réactions beaucoup plus spéciales de la pulpe. Dans les mailles de la pulpe, surtout à la périphérie des corpuscules de Malpighi, on trouve en grand nombre des leucocytes mononucléaires non granuleux, quelques mégacaryocytes, des plasmazellen, enfin des leucocytes mononucléaires neutrophiles semblables à ceux de la moelle osseuse; les leucocytes polynucléaires neutrophiles sont tout à fait exceptionnels.

Les globules rouges à noyau, rares dans les varioles confluentes, sont fréquents dans les varioles hémorragiques.

La transformation myéloïde est beaucoup plus marquée, d'ailleurs, chez l'enfant que chez l'adulte.

Simon [1], de même dans la diphtérie, a observé la transformation partielle du tissu lymphoïde de la rate en tissu myéloïde (myélocytes basophiles et neutrophiles ; hématies nucléées).

Dans une nouvelle série de recherches sur l'infection staphylococcique expérimentale, charbonneuse et pneumococcique du cobaye,

[1] Simon. Etude anatomo-pathol. de la diphtérie humaine. *Journal de phys. et de path. gén.*, 1903, n° 5.

nous avons pu aussi constater cette ébauche de réaction myéloïde dans la pulpe de la rate et dans la zone périfolliculaire du corpuscule de Malpighi ; mais cette réaction n'était que très peu marquée. Il semble donc bien que, si dans certains états infectieux, la rate est capable de revenir à l'état embryonnaire et de fabriquer des myélocytes comme la moelle osseuse, le processus est en général beaucoup moins marqué que dans cet organe et ne se produit que dans des conditions spéciales d'infection. La rate comme le ganglion lymphatique, se comporte donc avant tout dans les états infectieux chez l'homme comme un organe lymphatique fabriquant des lymphocytes par son corpuscule, détruisant les cellules usées et les bactéries par les macrophages de sa pulpe.

ETATS ANÉMIQUES

Lorsqu'on soumet des lapins adultes à une série de saignées répétées, on observe, comme l'a montré Dominici, la mise en activité simultanée de toutes les zones lymphatiques et la prolifération active de toutes les variétés de cellules qui caractérisent le tissu de la moelle osseuse.

Cette soustraction de sang entraîne *ipso facto* une soustraction de lymphe, et, par suite, sollicite à la rénovation les territoires folliculaires de la rate qui sont en connexion directe avec les voies veineuses. Il s'ensuit une multiplication des leucocytes mononucléaires clairs, (cellules de la lymphe et du sang circulant), une suractivité des cellules mères de globulins (pour assurer les poussées hématoblastiques), une pullulation de plasmazellen qui ne s'accompagne que d'une faible diffusion de ces cellules dans le sang ; une hypergenèse de mononucléaires basophiles enfin, qui semble directement liée à la transformation myéloïde. Cette transformation myéloïde ou, plus exactement, cet éveil du tissu myéloïde, qui sommeillait dans la rate depuis la période fœtale, s'observe au niveau des zones folliculaires et surtout dans la pulpe.

Dans les zones folliculaires, disposées en séries linéaires ou éparses, entremêlées à des éléments de tissu lymphoïde, on voit, outre les leucocytes mononucléaires à protoplasma basophile non

granuleux, de véritables cellules myéloïdes, des mononucléaires à granulations neutrophiles et des hématies nucléées.

Dans la pulpe, les éléments myéloïdes néoformés sont en quantités considérables, ils apparaissent dans tout le territoire pulpaire; ils représentent enfin tous les types des cellules du tissu myéloïde, c'est-à-dire, qu'on voit à côté des mononucléaires à protoplasma basophile, des mononucléaires à granulations neutrophiles et éosinophiles, des hématies nucléées, des mégacaryocytes enfin. Les myélocytes à granulations basophiles sont rares, comme ils le sont d'ailleurs dans la moelle osseuse du lapin.

§ III. — **Moelle osseuse.**

INFECTION

Plus encore que les autres organes hématopoïétiques la moelle est, au cours de la plupart des maladies infectieuses, le siège d'une vive réaction dont la manifestation principale est la suractivité de sa fonction habituelle, la formation des leucocytes polynucléaires.

La réaction varie d'ailleurs avec la nature du germe qui a envahi l'organisme, et l'on observe de grandes variations dans l'état de la moelle, selon que le microbe détermine de la leucocytose ou de la leucopénie, de la polynucléose ou de la mononucléose.

La réaction est surtout intense dans les états qui s'accompagnent de leucocytose avec polynucléose. Elle a bien été mise en lumière par les recherches de Roger et Josué [1] et par celles de Dominici [2].

Etudiant l'infection staphylococcique expérimentale chez le lapin, Roger et Josué voient disparaître en partie le tissu graisseux et la moelle revenir à l'état de moelle rouge, comme à l'état fœtal; les intervalles qui séparent les aréoles sont augmentés et remplis de myélocytes granuleux, en particulier de myélocytes neutrophiles et de formes intermédiaires entre celles-ci et les leucocytes polynucléaires. Les cellules éosinophiles sont plus nombreuses qu'à l'état

[1] Roger et Josué. Des modifications de la moelle osseuse dans la suppuration et l'infection staphylococcique. *Soc. de biol.*, 12 déc. 1896 et 27 mai 1897.
[2] Dominici. In *Manuel d'hist. pathol. de* Cornil et Ranvier, 3e édit., II, p. 581.

normal, mais restent beaucoup plus rares que les cellules neutrophiles, il existe enfin des hématies nucléées et des mégacaryocytes.

L'étude de l'infection expérimentale du lapin par le bacille d'Eberth montre bien, comme l'a observé Dominici [1], les divers stades de la réaction de la moelle osseuse qui se traduit essentiellement par la mise en activité du tissu myéloïde et accessoirement seulement par celle du tissu lymphoïde. On observe, dès les premières heures, des signes précoces d'irritation de la moelle, lobulation ou karyokinèse du noyau des hématies nucléées, présence de myélocytes à protoplasma basophile de toutes tailles, dont le protoplasma se charge bientôt de granulations amphophiles. Dès le 2e-3e jour, cette poussée de myélocytes basophiles devient considérable, puis peu à peu augmente le nombre de ceux qui se changent en myélocytes amphophiles ; vers le 8e ou 10e jour, cette transformation est presque complètement achevée, les myélocytes basophiles sont presque tous transformés en myélocytes amphophiles. En même temps s'exagère la formation des mégacaryocytes et des hématies nucléées. Plus tard, au début de la convalescence, mégacaryocytes, hématies nucléées, myélocytes amphophiles, éosinophiles, continuent à pulluler dans la moelle.

Dans d'autres circonstances (infections colibacillaires prolongées), dans lesquelles l'éosinophilie est très accentuée dans le sang, il existe une exagération correspondante de la multiplication des myélocytes éosinophiles dans la moelle osseuse.

La poussée des cellules du tissu myéloïde n'est pas, d'après Dominici, l'unique expression de la mise en activité de la moelle osseuse, et l'on peut observer, exceptionnellement, il est vrai, de véritables formations lymphoïdes avec production de tous les éléments de la série lymphogène (infection éberthienne chez les lapins splénectomisés) (Dominici).

Nous retrouvons ces mêmes réactions dans les infections humaines, où, entrevues par Foa et Ponfick, Grohé, Neumann, Golgi, elles ont été surtout bien étudiées par Roger et Josué, Dominici, Weil.

Qu'il s'agisse d'infection staphylococcique (Roger et Josué), d'in-

[1] Dominici. L'infection expérimentale par le bacille d'Eberth, est très différente de la fièvre typhoïde et se traduit par de la polynucléose avec essor d'hématies nucléées dans le sang.

fection pneumococcique, streptococcique (Dominici), que l'infection soit localisée ou généralisée, la moelle osseuse réagit chez l'homme, à la façon de la moelle du lapin, et l'on assiste à la même poussée de myélocytes basophiles et neutrophiles, au même essor d'hématies nucléées, à la même formation de mégacaryocytes ; cette réaction myéloïde s'observe même, comme l'a montré Dominici, chez des vieillards atteints de pneumonie. La réaction prend même une intensité insolite dans les infections prolongées et chroniques telles que la tuberculose pulmonaire (Josué).

Dans les maladies à mononucléose spéciale comme la variole, nous assistons à la même hyperactivité de la moelle, comme l'a montré E. Weil. Mais la moelle osseuse a cessé de représenter une étuve où murissent et se transforment les cellules originelles des globules blancs, et les myélocytes passent dans le sang sans se transformer en polynucléaires adultes. Il en est de même dans la vaccine, à condition que l'individu n'ait pas été revacciné. Comme l'ont montré Enriquez et Sicard, il se forme des myélocytes neutrophiles, mais si une revaccination antérieure a conféré l'immunité, l'inoculation ne détermine qu'une réaction polynucléaire (Roger et Weil).

Dans d'autres maladies telles que la tuberculose qui suscitent, comme l'ont montré Ehrlich, Achard et Loeper, une activité particulière du tissu lymphoïde dans l'organisme, la moelle peut devenir le siège d'une réaction lymphoïde. Déjà l'un de nous, dans sa thèse, avait signalé l'infiltration lymphoïde de la pulpe splénique que l'on observe au cours de certaines tuberculoses humaines et expérimentales. Dominici a constaté de même dans la moelle osseuse, une poussée intense de mononucléaires de la série lymphogène, en particulier dans les tuberculoses qui frappent les appareils à structure lymphoïde (tuberculose intestinale et mésentérique). Il a montré que de tous les mononucléaires de la série lymphogène, c'étaient les plasmazellen qui prédominaient.

Dans les maladies infectieuses caractérisées par l'hypoleucocytose telles que la fièvre typhoïde, la réaction myéloïde peut être manifeste d'après Dominici, mais elle reste latente et ne se traduit pas par l'essaimage dans le sang des formes cellulaires néoformées dans la moelle osseuse.

Pour Balthazard de même, la moelle osseuse reste en activité, dans la fièvre typhoïde, l'hypoleucocytose tient seulement à l'intensité des phénomènes de leucolyse, malgré l'apport normal de leucocytes dans le sang.

ÉTATS ANÉMIQUES

Chez le lapin saigné, comme l'ont montré Van der Stricht, Dominici, il se produit une réaction intense de la moelle osseuse, caractérisée : 1° par l'hypergenèse du tissu myéloïde, dans les régions où il est normalement en activité ; 2° par la régénération de ce tissu dans les zones où il avait été transformé en tissu graisseux ; 3° par une poussée d'éléments du tissu lymphoïde dans le territoire médullaire.

Les modifications sont à peu près les mêmes que celles que l'on observe dans les états infectieux; elles portent de préférence sur les éléments de la série hémoglobinique dont on observe toutes les variétés, normoblastes, mégaloblastes, microblastes, hématies nucléées à noyau large, en division directe et surtout en karyokinèse, Il est fréquent d'observer une polychromatophilie très marquée, des hématies adultes nucléées. Cette polychromatophilie est en rapport d'ailleurs avec un état identique des hématies nucléées, et tient à ce que le noyau des hématies nucléées est expulsé trop prématurément du protoplasma de celles-ci, alors que leur cycle évolutif n'est pas encore terminé. On trouve aussi des myélocytes variés, en particulier les myélocytes basophiles, agents de formation des myélocytes neutrophiles et éosinophiles.

Chez l'homme, nos connaissances sont peu avancées sur l'état de la moelle dans les anémies. Ehrlich cite un cas où toute réaction normoblastique était absente de la moelle.

Dans la variole hémorragique, Golgi, dans un cas de purpura toxique, Grohié, dans un cas de maladie de Verthof, ont observé une réaction normoblastique intense.

Dans l'anémie pernicieuse, d'après les recherches d'Engel, il se produit, dans le squelette, une poussée active de myélocytes, mais

celle-ci est aberrante et l'on voit la régénération par les mégaloblastes remplacer celle par les normoblastes ; ceux-ci ne forment des hématies qu'en petite quantité.

Dans l'anémie infantile pseudo-leucémique, de même que les hématies nucléées, à forme de mégaloblastes ou de normoblastes, surabondent dans le sang, que sont accrus les polynucléaires granuleux, de même, comme l'a montré Luzet, on voit dans la moelle l'hypergénèse considérable des hématies nucléées (Dominici).

Dans l'anémie qui accompagne l'évolution des tumeurs, on trouve dans la moelle, en proportion considérable, les éléments spécifiques du tissu myéloïde.

§ IV. — Réaction du système hématopoïétique dans les intoxications microbiennes à la suite d'injection de sérum antitoxique.

L'étude des réactions du système hématopoïétique, à la suite des injections de sérum, au cours des intoxications, est intéressante à rapprocher des réactions leucocytaires qui apparaissent alors dans le sang circulant.

Les recherches que nous avons entreprises [1], sur les effets comparés de l'action sur les ganglions de la toxine pure et de la toxine associée au sérum diphtérique ; les recherches de Roger et Josué [2] sur l'action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur la moelle des os ; les recherches de Simon [3] sur l'action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur les organes hématopoïétiques, celles enfin de Balthazard [4] sur l'action de la toxine typhique et du sérum antityphique, permettent de se rendre un compte exact du mécanisme du phénomène.

Dans les ganglions, comme nous l'avons montré, si on inocule simultanément une dose mortelle de toxine diphtérique et une dose immunisante de sérum antidiphtérique, au lieu des phénomènes de

[1] BEZANÇON et M. LABBÉ. *Soc. de biol.*, 7 mai 1898.
[2] ROGER et JOSUÉ. *Soc. de biol.*, 9 janvier et 10 avril 1897.
[3] SIMON, *Arch. de méd. expér.*, nov. 1903.
[4] BALTHAZARD. *Toxine et antitoxine typhiques.* Thèse Paris, 1903. J.-B. Baillière et fils, édit.

nécrose que détermine l'inoculation de la toxine pure, on voit apparaître tous les phénomènes que nous avons décrits comme indiquant le mode de réaction des ganglions : tuméfaction des cellules du réticulum qui vont se transformer en macrophages, apport de leucocytes polynucléaires en grande quantité par les capillaires lymphatiques et sanguins ; persistance de l'activité karyokinétique des follicules.

De même pour Simon, dans la rate, il y a exagération considérable du pouvoir lymphopoïétique des corpuscules et même réaction myéloïde de la pulpe (formation de myélocytes basophiles et de myélocytes neutrophiles, et de quelques hématies nucléées) ; exagération de l'activité macrophagique de l'organe ; la pulpe et même la périphérie des corpuscules sont remplies d'hématies et de leucocytes polynucléaires en voie de destruction.

Dans la moelle osseuse, comme l'avaient déjà indiqué Roger et Josué, qui avaient observé après injection de sérum antidiphtérique à des lapins, une poussée considérable d'hématies nucléées, on assiste aussi, d'après Simon, à une néoformation active d'hématies nucléées et de leucocytes.

Avec la toxine typhique, d'après Balthazard, les résultats sont identiques ; tandis que chez les lapins qui ont reçu la toxine seule, la congestion de la rate est intense et que la fonction lymphogène et macrophagique ne peut s'exercer, chez les lapins qui ont reçu du sérum en même temps que la toxine, la congestion est minima, les follicules s'hypertrophient par suite de la multiplication karyokinétique et l'essaimage dans la pulpe de mononucléaires qui vont jouer leur rôle de macrophages. Mêmes effets pour la moelle osseuse : congestion intense et absence de réaction myéloïde à la suite de l'injection de toxine pure ; réaction myéloïde accentuée lorsque le sérum est injecté en même temps que l'antitoxine.

CHAPITRE IV

APERÇU DE L'ÉTAT DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES DANS LA LEUCÉMIE

La leucémie, affection dont le *primum movens* nous échappe, est caractérisée, au point de vue anatomo-pathologique, par l'hyperactivité désordonnée des tissus hématopoïétiques. Selon les cas, cette hyperactivité porte sur le tissu lymphoïde ou sur le tissu myéloïde, qui se substituent au tissu même de l'organe.

Leucémie lymphatique. — La leucémie lymphatique est caractérisée par l'hyperplasie du tissu lymphoïde dans les organes lymphatiques tels que le ganglion, la rate, les amygdales, les follicules clos, etc., et par l'apparition de ce tissu dans des organes à fonction myéloïde telle que la moelle osseuse et même dans des viscères qui ne jouent aucun rôle hématopoïétique chez l'adulte, tels que le foie, le rein, la peau, etc.

Ganglions. — Les ganglions sont constitués, comme à l'état normal, par une trame réticulée, contenant des cellules lymphatiques, mais leur texture est très modifiée.

Le fait primordial est, comme nous l'avons montré, la perte de la disposition architectonique normale ; on ne peut reconnaître ni substance corticale, ni substance médullaire, ni système folliculaire, ni système lymphatique ; il semble que tout l'organe soit revenu à une sorte d'état indifférent.

Les cellules appartiennent exclusivement à la série lymphatique, lymphocytes et petits leucocytes mononucléaires, il n'y a ni leucocytes éosinophiles, ni leucocytes polynucléaires. Ces cellules sont susceptibles de se reproduire par karyokinèse, mais il n'existe plus de centres germinatifs et la karyokinèse se fait d'une façon diffuse au sein de la nappe réticulée.

Rate. — La rate n'a pas perdu complètement sa disposition

architectonique normale. La lésion primordiale consiste dans l'hypertrophie colossale des corpuscules de Malpighi, qui en arrivent à se toucher, à se fusionner ; ils sont presque uniquement formés de lymphocytes.

La pulpe est diminuée d'importance, elle est en général le siège d'une forte sclérose, le réticulum épaissi est très distinct ; dans un cas que nous avons observé, il enserrait presque chaque cellule. Comme dans le ganglion ce sont les lymphocytes qui prédominent, mais il n'y a pas disparition absolue des autres formes cellulaires, et dans une observation de E. Weil, on voit notés un certain nombre de mononucléaires plus volumineux, des leucocytes éosinophiles et quelques gros leucocytes à protoplasma basophile.

Moelle osseuse. — La moelle osseuse, comme il ressort d'une de nos observations et d'un cas de lymphocytémie étudié par Widal, présente le même aspect que les ganglions ; dans le cas que nous avons observé, le phénomène primordial était l'envahissement de tout le tissu, d'une façon diffuse, par les lymphocytes ; dans certains points, cependant, on retrouvait quelques vestiges du tissu normal, leucocytes mononucléés, hématies nucléées, cellules à noyau multilobé ; dans le cas de Widal, la transformation était encore plus complète et l'organe avait la même structure que les ganglions.

Dans les viscères, foie et rein, on trouve le même aspect, réticulum contenant dans ses mailles des lymphocytes en quantité considérable.

Leucémie myélogène. — Dans la leucémie myélogène, par contre, il y a dans les divers organes lymphatiques, prolifération intense d'un tissu analogue à celui qu'on trouve dans la moelle osseuse en activité. Dans un cas que l'un de nous a observé avec E. Weil, les lésions étaient ainsi caractérisées.

Ganglion. — La structure normale du ganglion avait disparu et l'on ne pouvait distinguer la substance corticale de la médullaire, il n'y avait plus de follicules, plus de sinus périphériques ; seuls persistaient quelques sinus caverneux. Les lymphocytes étaient encore en majorité, mais on trouvait à côté d'eux des mégacaryocytes et les divers types de myélocytes.

RATE. — La structure normale était aussi tout à fait modifiée, on ne voyait plus trace de corpuscules de Malpighi ; il semblait que tout l'organe était réduit à l'état de pulpe splénique, c'est-à-dire de cordons de tissu réticulé épaissis, remplis de cellules et séparés par de gros capillaires veineux. Les cellules qui remplissaient ces cordons étaient des myélocytes et aussi des mégacaryocytes.

MOELLE OSSEUSE. — La moelle osseuse n'était pas transformée entièrement en moelle rouge et l'on trouvait encore de nombreuses aréoles graisseuses. Entre celles-ci et les cavités vasculaires était un réseau de tissu réticulé, formé de grandes travées parallèles les unes aux autres, reliées entre elles par des travées secondaires, dessinant des mailles. Dans celles-ci, on trouvait d'innombrables éléments cellulaires blancs et rouges ; certaines mailles renfermaient plutôt des hématies, d'autres des leucocytes ; les hématies étaient des hématies adultes et des hématies nucléées, normoblastes et mégaloblastes, microblastes ; des leucocytes, des myélocytes neutrophiles surtout et, en petit nombre, des myélocytes éosinophiles et basophiles ; les polynucléaires neutrophiles étaient peu nombreux, les éosinophiles et les basophiles absents. Il y avait de nombreux mégacaryocytes et des mononucléaires non granuleux.

La leucémie est donc essentiellement caractérisée selon la forme par la prolifération intense soit du tissu lymphoïde, soit du tissu myéloïde.

Pour Ehrlich, cette prolifération s'explique de la façon suivante. Dans la leucémie lymphatique, le ganglion ou les autres organes à structure lymphoïde sont le siège primordial de la maladie et le foyer d'émission des éléments lymphatiques qui, par métastases, à la manière des cellules cancéreuses, vont coloniser dans les autres organes hématopoïétiques, même dans les autres viscères ; dans la leucémie myélogène le processus est le même, mais c'est la moelle osseuse qui est le foyer primordial de la maladie.

Dans une communication faite au Congrès de Lille[1], nous nous sommes élevés contre la théorie de la métastase étayée par Ehrlich,

[1] BEZANÇON et M. LABBÉ. Essai sur l'anatomie patholog. et la pathogénie du lymphadénome ganglionnaire. *Congrès de Lille*, 1899.

et avons montré toute la différence qui existe entre le lymphadénome et le cancer.

Tandis que dans le cancer, c'est une production étrangère qui se forme au sein de l'organe envahi secondairement et qui devient à son tour un nouveau centre de multiplication, dans le lymphadénome quand de nouveaux ganglions se prennent et que la rate ou la moelle des os sont envahis, ce sont ces organes tout entier qui prennent les caractères de la tumeur lymphadénique primitive. On peut même dire qu'à un moment donné, c'est le système lymphoïde dans son ensemble qui subit la même évolution.

Dominici [1] se basant, d'une part, sur la présence d'une petite quantité de tissu lymphoïde dans la moelle osseuse normale, et, d'autre part, sur l'existence du tissu myéloïde dans les ganglions et la rate, pendant la période fœtale, et surtout sur la reviviscence de ce tissu au sein des organes lymphoïdes au cours de certaines infections et de certains états anémiques, a formulé avec une grande netteté une conception de la leucémie à laquelle nous nous rallions pleinement. La leucémie n'est pas une maladie d'organe selon la conception d'Ehrlich, c'est une maladie de tissu ; ce n'est pas l'aptitude à proliférer du ganglion ou de la moelle osseuse avec métastase secondaire, c'est l'hypergenèse, soit du tissu lymphoïde, soit du tissu myélogène qui s'hyperplasie dans les organes où il est en pleine activité déjà et qui reparaît, se réveille dans les organes où, après la période fœtale, il était entré en régression.

[1] Dominici. Le sang et la moelle osseuse dans les leucémies, in *Manuel d'hist. pathol. de* Cornil et Ranvier, t. II, p. 671.

CHAPITRE V

APERCU SUR LA STRUCTURE DU TISSU CONJONCTIF ET SUR SES RÉACTIONS DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Le tissu conjonctif est formé de faisceaux conjonctifs, de fibres élastiques et d'éléments cellulaires; cellules fixes du tissu conjonctif d'une part, cellules mobiles, contenues dans la lymphe interstitielle d'autre part.

Cellules fixes. — Elles se présentent sous des aspects divers :

1° *Cellule conjonctive fixe.* — Ces cellules, à l'état normal, semblent n'être constituées que par un noyau volumineux; c'est, en effet, la seule partie de la cellule qui apparaisse sur les coupes, si l'on a employé les techniques habituelles. Ce noyau apparaît volumineux, ovalaire ou allongé, d'aspect vésiculeux, faiblement teinté; il présente un ou deux nucléoles centraux, reliés par de fins tractus à d'autres grains très petits qui tapissent la membrane périnucléaire.

Le protoplasma appliqué sur les fibres conjonctives s'anastomose avec les cellules voisines pour former un plasmodium; il n'est pas colorable et peu perceptible à l'état normal, mais peut être mis en évidence dans certains états inflammatoires du tissu, par exemple, à la suite de l'œdème prolongé; il se colore en bleu par la thionine, soit d'une manière homogène, soit assez irrégulièrement, et apparaît alors semé de vacuoles; il forme de longues expansions et on reconnaît sur les coupes l'aspect caractéristique des cellules conjonctives, telles qu'on les obtient par la boule d'œdème artificielle et la dissociation.

2° *Mastzellen.* — Le tissu conjonctif présente en très grande quantité des cellules à granulations basophiles, auxquelles Ehrlich a donné le nom de mastzellen.

Ces cellules ont, dans le tissu conjonctif, un aspect très spécial, très différent de celui des mastzellen du sang. Ce sont des cellules

beaucoup plus volumineuses que les autres cellules du tissu conjonctif ou du sang, qui atteignent, en moyenne 30 et 40 μ et souvent davantage [1].

De forme régulièrement arrondie ou polygonale lorsqu'elles sont tassées, elles apparaissent, le plus souvent, allongées, fusiformes comme les cellules conjonctives; souvent, de la masse principale, se détachent des expansions granuleuses qui donnent à la cellule un aspect ramifié ; ces expansions peuvent présenter des parties alternativement renflées et rétrécies ; leur noyau unique est, en général, arrondi ou ovalaire, peu coloré, et ressemble à celui des cellules fixes ; il est souvent masqué par les granulations. Celles-ci, *en général volumineuses*, de taille variable, très fines ou, au contraire, très volumineuses, sont tantôt assez clairsemées pour laisser voir le noyau, tantôt assez confluentes pour le masquer et lui donner un aspect fusiforme. Les granulations ne semblent pas être contenues exactement dans les limites de la cellule ; on les voit souvent répandues autour du corps principal de celle-ci, comme éparpillées dans les mailles du tissu conjonctif.

Cellules libres. — Elles sont constituées par des cellules mononucléées à noyau rappelant celui des cellules endothéliales, à protoplasma bien limité. Considérées par Ranvier comme des leucocytes, elles sont regardées comme des cellules conjonctives libres. Les polynucléaires semblent faire défaut du tissu conjonctif, les éosinophiles de même.

A l'*état pathologique*, sans parler de la diapédèse intense des leucocytes qui accompagne la pénétration de la plupart des corps microbiens, on assiste à des réactions des diverses cellules conjonctives, des cellules fixes en particulier, dont les altérations ont été bien étudiées, de même que celles des endothéliums vasculaires par Cornil. Elles se tuméfient, leur protoplasma s'accroît et devient globuleux ; les noyaux augmentent de volume, elles prennent les caractères des grands leucocytes mononucléés de la lymphe et jouent comme elles le rôle de macrophage.

[1] Leredde et Bezançon. Principales formes cellulaires des tissus conjonctifs et du sang, *Presse médicale*, 23 nov. 1898.

Quant aux mastzellen elles pullulent dans certains états pathologiques, à la périphérie des lésions inflammatoires, dans la tuberculose cutanée. Pour Levaditi[1], elles apparaissent toutes les fois que la nutrition est suractivée ; leur apparition est fonction de l'exagération des actions organiques.

Il nous reste encore à signaler une autre forme cellulaire décrite par Unna dans le lupus, la *plasmazelle*, dont nous avons vu la présence dans le sang dans les états pathologiques, dans la variole par exemple.

Ces plasmazellen ne s'observent pas, en général, dans les lésions aiguës du tissu conjonctif ; cependant Marschalsko et Joannovics les ont trouvées dans des inflammations artificielles aiguës expérimentales. Elles forment en majeure partie les lésions infectieuses chroniques de la peau, les *granulomes* où souvent elles se groupent en nodules désignés sous le nom de *plasmomes* (le lupus, le rhinosclérome, le mycosis fongoïde, les syphilides, depuis le chancre induré jusqu'aux syphilides tertiaires). Leredde a signalé leur présence dans certains cas de lymphadénome, dans le tissu conjonctif de carcinomes viscéraux. Avec Weil il a vu la plasmazelle dans les ganglions, le foie et la rate de malades atteints de mycosis fongoïde ; l'un de nous, avec Clerc, l'a rencontré aussi dans un cas de lymphadénome métatypique du médiastin.

Le tissu conjonctif est susceptible de présenter non seulement des réactions locales inflammatoires de défense, mais encore des réactions à distance au cours des infections générales.

Dominici a signalé que le tissu cellulaire sous-cutané réagissait au cours d'infection à distance ou de septicémie ; les cellules fixes s'hypertrophient, leur noyau augmente de volume et le réticulum protoplasmique s'accentue davantage. Weil a signalé des faits analogues dans le tissu cellulaire périganglionnaire, Dominici et Simon, dans le derme de l'intestin. Simon a même vu, au cours des infections générales, le derme de l'intestin réagir en subissant une transformation myélocytaire partielle, constituée par la formation d'hématies nucléées.

[1] Levaditi. *Mastzellen Leucocytose*. Thèse Paris, 1902.

Sérosité du vésicatoire. — Le liquide contenu dans la phlyctène déterminée par un vésicatoire contient un assez grand nombre de cellules. Roger et Josué[1] ont étudié la formule cellulaire à l'état normal et pathologique, afin de tirer de la comparaison des divers cas des renseignements diagnostiques et pronostiques.

TECHNIQUE. — Elle est des plus simples. Douze heures après l'application d'un vésicatoire de 5 cent. de côté, quand la bulle est bien formée, le liquide est recueilli et centrifugé ; on fait ensuite des préparations suivant le même procédé que pour le cytodiagnostic.

Chez l'homme normal, on trouve une très forte proportion de leucocytes polynucléaires (65 à 78 p. 100), une forte proportion de polynucléaires éosinophiles (19 à 25 p. 100) ; quelques leucocytes mononucléaires et quelques cellules rondes spéciales à noyau mal limité et à contours diffus, entouré d'une mince couche de protoplasma que Roger et Josué désignent sous le nom de cellules du vésicatoire. Les cellules possèdent parfois un aspect gonflé, hydropique.

Chez les malades (érysipèle, oreillons, angine, zona, etc.), les proportions des cellules sont changées. Les leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles augmentent et atteignent en moyenne 90 à 95 p. 100; les polynucléaires éosinophiles diminuent au contraire ou même disparaissent complètement; les mononucléaires augmentent; on trouve en outre quelques myélocytes.

Dans la tuberculose au début on trouve une diminution des éosinophiles avec augmentation des lymphocytes.

D'après Humbert[2], quand les lésions tuberculeuses sont peu marquées, par exemple dans les pleurésies tuberculeuses, on trouve une augmentation des petits mononucléaires ; on compte alors 10 à 14 p. 100 de ces éléments ; à une période plus avancée de la tuberculose, ils tombent à 2-3 p. 100.

Après la guérison de la maladie, les éosinophiles reparaissent. Le nombre de ces cellules est important à considérer pour le pro-

[1] ROGER et JOSUÉ. L'épreuve du vésicatoire. *Soc. méd. des hôpitaux*, 3 mai 1901.

[2] HUMBERT. De l'examen cytologique du liquide de vésicatoire et du sang. *Gaz. hebdom.*, 24 avril 1902.

nostic de la maladie. Ainsi dans les tuberculoses à évolution favorable, les éosinophiles ne disparaissent pas complètement et même conservent parfois un pourcentage assez notable.

L'épreuve du vésicatoire constitue donc une réaction assez sensible qui pourra être utilisée pour le diagnostic et le pronostic des maladies.

RÉACTIONS DU GRAND ÉPIPLOON

Ranvier a pu dire que l'épiploon était un vaste ganglion lymphatique étalé au devant de la masse intestinale.

Cet organe est susceptible de réactions très intenses dans les divers états infectieux, ces réactions peuvent être soit des réactions locales, soit des réactions générales ; à la suite des infections péritonéales il se fait une réaction locale importante : diapédèse abondante de leucocytes polynucléaires neutrophiles bientôt suivie de karyolyse et d'englobement par les cellules fixes du grand épiploon qui se transforment en macrophages [1], et aussi comme l'a vu Dominici dans la péritonite éberthienne, chez le lapin, apparition d'éléments myéloïdes, myélocytes basophiles et neutrophiles.

Chez l'homme, l'épiploon entre de bonne heure en régression, aussi ne présente-t-il guère de réaction générale dans les divers états pathologiques. Dominici a vu des hématies nucléées, dans l'épiploon d'un fœtus humain de 8 mois, dont la mère avait présenté une attaque d'éclampsie, et dans celui d'un fœtus de 7 mois 1/2, dont la mère était infectée. Simon [2] a vu cependant dans un épiploon de fœtus expulsé par une femme en pleine éruption variolique, au 5e mois de la grossesse, de nombreuses hématies nucléées. Cette réaction s'observe, par contre, chez les animaux. Chez des lapins, après injection de toxine diphtérique et de sérum antidiphtérique, Simon a vu, d'une part, une congestion très marquée de l'organe avec diapédèse des leucocytes polynucléaires et d'autre part une réaction des cellules fixes dont un certain nombre se transforment en plasmazellen. Plus tard toutes ces cellules sont englobées par les macrophages.

[1] Dominici. Polynucléaires et macrophages. *Arch. de méd. exp.*, 1902.

[2] Simon. Le rôle de l'épiploon au cours des infections générales. *Presse méd.*, 1901 et 1902.

CHAPITRE VI

ÉLÉMENTS CELLULAIRES DES SÉREUSES A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE. — CYTODIAGNOSTIC

---

§ Ier. — Structure des séreuses normales.

Du tissu conjonctif on doit rapprocher les séreuses, qui sont essentiellement constituées par une trame conjonctive, recouverte par des cellules endothéliales, dont Ranvier a montré l'équivalence avec la cellule fixe du tissu conjonctif.

La trame conjonctive est essentiellement constituée par des faisceaux de fibrilles conjonctives, sur lesquels sont appliquées des cellules plates du tissu conjonctif et par un riche réseau de fibres élastiques.

La couche endothéliale est formée par une seule assise de cellules plates, unies les unes aux autres par un ciment, dont les contours sont facilement décelés par l'imprégnation par le nitrate d'argent. Les recherches de Ranvier ont montré que la cellule endothéliale est en réalité formée par une cuticule superficielle, à contours nettement limités, et par un corps protoplasmique sous-jacent, contenant le noyau qui est en continuité par son réticulum avec les cellules voisines et constitue une sorte de plasmodium dont les éléments, quoique distincts, n'en sont pas moins étroitement liés entre eux.

Dans la cavité de ces séreuses, comme l'a montré Ranvier pour le péritoine, on trouve non seulement des cellules lymphatiques, mais aussi des globules rouges, il n'est donc pas exact de dire que les séreuses sont simplement un sac lymphatique.

D'après les recherches de Sabrazès et Muratet[1] chez le bœuf, le liquide des sérosités renferme aussi un mélange de globules blancs et

[1] J. Sabrazès et Muratet. Eléments cellulaires des liquides séreux contenus normalement dans la plèvre et dans le péritoine du bœuf. *Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, 21 oct. 1900.

de globules rouges. Les globules blancs y sont relativement beaucoup plus abondants que dans le sang normal; ils sont représentés par diverses espèces : des polynucléaires, des mononucléaires, des éosinophiles mono et polynucléaires ; on trouve, en outre, des cellules endothéliales isolées ou soudées, et des phagocytes chargés de débris cellulaires ou bactériens. Nobécourt et Bigart[1] qui ont fait porter leurs recherches sur les séreuses du cobaye normal, ont trouvé dans la sérosité péritonéale des leucocytes mononucléaires et des lymphocytes, des leucocytes polynucléaires éosinophiles (1 à 5 p. 100), des grandes cellules endothéliales. Les sérosités pleurale et péricardique présentent les mêmes formes. La sérosité articulaire contient très peu de cellules.

Le nombre des cellules et la proportion des diverses espèces varient beaucoup d'un cas à l'autre. Ainsi, dans un cas, toutes les séreuses présentaient une proportion considérable d'éosinophiles.

§ II. — Réaction des séreuses à l'état pathologique.

A l'état pathologique, les séreuses sont le siège de réactions qui varient avec la nature de l'agen pathogène ; tantôt, il se produit une irritation purement mécanique, avec desquamation de l'endothélium, tantôt, une inflammation septique. Celle-ci, selon la nature du germe envahisseur, sa virulence et l'état du terrain, aboutit à la formation d'une fausse membrane sérofibrineuse ou d'un liquide purulent ; tantôt enfin on assiste comme dans la pleuro-tuberculose primitive à la production d'une néo-membrane, avec formations nodulaires spéciales.

§ III. — Cytodiagnostic.

F. Widal et Ravaut[2] ont montré toute l'importance de l'examen histologique des épanchements séreux, du *cytodiagnostic*, pour le diagnostic de la cause morbide qui a déterminé la réaction[3].

[1] NOBÉCOURT et BIGART. Formules leucocytaires des séreuses chez le cobaye normal. *Soc. de biologie*, 1er décembre 1900.

[2] WIDAL et RAVAUT. Cytodiagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rachidien. *Pathol. génér. de Bouchard*, t. VI. Masson, édit.

[3] M. LABBÉ. *Cytodiagnostic* (Actualités médicales). J.-B. Baillère, édit.

L'étude cytologique de l'épanchement pleural fournit exactement les mêmes renseignements que l'étude histologique de la séreuse pleurale ; l'une est, pour ainsi dire, la traduction de l'autre. Ainsi, dans les épanchements des cardiaques et des brightiques, la plèvre n'est pas épaissie, n'est pas enflammée, et on conçoit que l'exsudat qui se fait mécaniquement dans la cavité séreuse, entraîne avec lui les cellules endothéliales de la plèvre.

Au contraire, dans les épanchements inflammatoires, la plèvre étant recouverte d'une fausse membrane plus ou moins épaisse, les cellules endothéliales ne peuvent être entraînées par l'exsudat et ne se retrouvent pas dans le liquide. Ce sont les cellules qui prennent part à la réaction défensive au sein de la néomembrane qui tombent dans le liquide : ainsi se retrouvent les lymphocytes dans la pleuro-tuberculose primaire et les polynucléaires dans les infections produites par la plupart des microbes (streptocoque, pneumocoque, staphylocoque, etc.).

Les conclusions de Widal et Ravaut[1] ont été vérifiées et acceptées par la majorité des auteurs, et les recherches ultérieures ont montré que la cytologie du liquide céphalo-rachidien et de la plupart des séreuses se comportait, à quelques modifications près, de la même façon que celle des épanchements de la plèvre ; le cytodiagnostic constitue donc une méthode générale d'examen, qui donne des renseignements très intéressants théoriquement et pratiquement.

CYTODIAGNOSTIC DES ÉPANCHEMENTS PLEURAUX

L'examen cytologique de ces épanchements réclame une technique spéciale, dont les règles ont été exposées par Widal et Ravaut[2].

Technique. — Il faut avant de soumettre le liquide à l'examen, le défibriner et le centrifuger. La défibrination a pour but d'empêcher le coagulum fibrineux, qui se forme spontanément, d'entraîner les cellules en suspension dans l'épanchement et de les soustraire ainsi à l'examen.

La centrifugation est nécessitée par le petit nombre des éléments cellulaires ;

[1] Widal et Ravaut. *Soc. de biologie*, 30 juin 1900 et *XIII*e *Congrès internat. de méd. int.*, Paris, 1900.

[2] P. Ravaut. *Le Diagnostic de la nature des épanchements sérofibrineux de la plèvre*, Thèse de Paris, 1901.

la concentration du liquide en rend l'examen plus facile ; elle demande surtout à être très parfaite pour l'étude du liquide céphalo-rachidien où les cellules sont généralement plus rares que dans les épanchements sérofibrineux.

Le liquide à examiner est recueilli soit au cours d'une ponction exploratrice, soit au cours d'une ponction évacuatrice.

Dans le premier cas, le contenu de la seringue est versé directement dans un flacon contenant des perles de verre et préparé pour la défibrination.

Dans le second cas, le liquide étant recueilli dans un grand récipient, une partie en est prélevée aussitôt après l'opération, avant que le liquide ait coagulé et versée dans un tube ou un récipient contenant des perles. Si l'on n'a pas à sa disposition de récipient ainsi préparé, ainsi que cela arrive ordinairement dans la pratique, on peut se contenter d'envoyer à un laboratoire la totalité du liquide recueilli aussi aseptiquement que possible.

Il faut en moyenne 15 à 20 centimètres cubes de liquide ; mais avec 1 ou 2 centimètres cubes, il est déjà possible de faire un cytodiagnostic.

On s'est demandé si la défibrination ne modifiait pas la formule cytologique et si l'on arrivait aux mêmes résultats en examinant des épanchements avant et après la défibrination. Sabrazès et Muratet[1], Widal et Ravaut[2], qui ont fait cette recherche, ont conclu que la formule n'était que peu modifiée par la défibrination et restait la même dans ses grandes lignes ; d'ailleurs Barjon et Cade, opérant sur les liquides centrifugés aussitôt après la ponction, sans défibrination, sont arrivés aux mêmes conclusions que Widal et Ravaut.

Pourtant suivant Widal et Ravaut, le coagulum fibrineux entraîne avec lui quelques cellules, surtout des polynucléaires, de sorte que dans les exsudats caractérisés par un mélange de lymphocytes et de polynucléaires, la défibrination diminue le nombre relatif des polynucléaires. Les cellules endothéliales ne sont pas entraînées par le coagulum.

L'examen après la défibrination, applicable à tous les cas, reste donc la méthode de choix.

La *défibrination* peut être faite immédiatement, sur place, ou tardivement.

Défibrination immédiate. — Le liquide a été recueilli dans un flacon ou un ballon à parois assez résistantes, contenant des perles de verre assez grosses pour que le coagulum ne les emprisonne pas, et stérilisé au four à flamber.

On agite le flacon jusqu'à la coagulation de la fibrine qui, au bout de quelques minutes, forme un petit coagulum, puis un véritable caillot ou seulement de petites masses en suspension dans le liquide. On cesse d'agiter lorsqu'il ne se forme plus de fibrine, au bout d'un quart d'heure à une heure environ.

Défibrination tardive. — Le liquide envoyé dans un grand récipient ou dans un tube de verre, et coagulé, est versé avec le coagulum dans un flacon contenant des perles et agité durant une dizaine de minutes.

[1] Sabrazès et Muratet. *Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, 11 nov. 1900.
[2] F. Widal et Ravaut. *Soc. de biologie*, 5 janv. 1901.

Le coagulum se dissocie et abandonne les éléments qu'il renferme.

L'examen ne doit jamais être fait plus de deux jours après la ponction, car les éléments s'altèrent assez vite surtout si le liquide n'a pas été recueilli aseptiquement ; à la rigueur on peut mettre un cristal de thymol dans le liquide pour éviter les fermentations.

Le liquide, troublé par la défibrination, est décanté doucement de façon à séparer la fibrine, puis soumis à la centrifugation pendant cinq minutes dans un appareil de Krauss ; un centrifugeur quelconque peut d'ailleurs être utilisé. La centrifugation est suffisante quand une goutte de liquide examinée entre lame et lamelle ne contient plus d'éléments ; au fond du tube on constate un culot plus ou moins abondant.

On décante alors en retournant le tube et en le vidant complètement. Il reste toujours au fond une quantité de liquide suffisante pour diluer le culot adhérent.

C'est ce liquide qui va servir à l'examen. Deux méthodes peuvent alors être employées :

1° La première, la plus employée, consiste à faire des préparations sèches qu'on fixe et qu'on colore comme des préparations de sang (Widal et Ravaut).

2° La deuxième consiste à examiner le liquide humide et coloré entre lame et lamelle ; elle permet comme la première une différenciation des éléments cellulaires ; ses résultats sont même plus exacts lorsque l'épanchement est ancien et que les cellules qu'il contient, déjà altérées, résistent mal à l'étalement sur lame.

Pleuro-tuberculose primitive. — L'infection tuberculeuse primitive de la séreuse pleurale est caractérisée, pendant la majeure partie

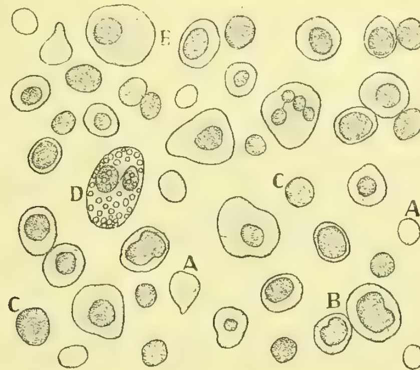


Fig. 122. — Pleuro-tuberculose primaire à épanchement séro-fibrineux. — A, Globules rouges ; — B, Lymphocytes ; — C, Lymphocytes réduites au noyau seul ; — D, Leucocyte polynucléaire à granulations éosinophiles ; — E, Cellule endothéliale.

de son évolution, par la présence presque exclusive de lymphocytes très confluents, mêlés à un nombre plus ou moins considérable de globules rouges.

Quand on examine l'épanchement pleural dès les premiers jours de son apparition, on y trouve alors, en petit nombre, des cellules mononucléées assez volumineuses (Barjon et Cade), et quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ; leur chiffre ne dépasse jamais 10 p. 100, suivant Widal et Ravaut. Les leucocytes éosinophiles persistent parfois dans la suite de l'évolution de la pleurésie, sans qu'on puisse attacher à leur présence aucune signification spéciale.

Pleurésies tuberculeuses secondaires. — Dans les pleurésies secondaires et les hydropneumothorax développés chez les phtisiques,

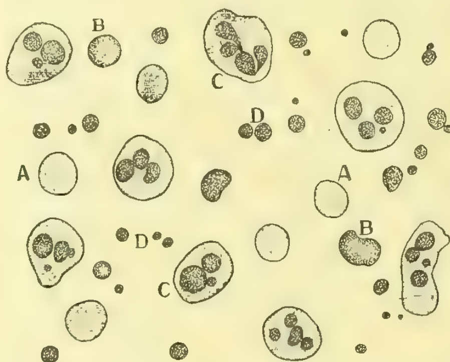


Fig. 123. — Pleuro-tuberculose secondaire. — A, Globules rouges ; — B, Noyau de lymphocyte ; — C, Leucocyte polynucléaire ; — D. Noyaux altérés, libres.

on trouve un très petit nombre d'éléments cellulaires, irréguliers, à contours déchiquetés, remplis de vacuoles et de granulations réfringentes granulo-graisseuse, des hématies en très petit nombre, des lymphocytes altérés et des polynucléaires déformés, dont le noyau a subi la dégénérescence pycnotique. Jamais on n'y rencontre de cellules endothéliales soudées en placards.

Lorsque les pleurésies secondaires des tuberculeux guérissent, d'après Widal et Ravaut, elles deviennent lymphocytiques. Dans quelques cas, il y a une éosinophilie abondante.

Pleurésies aseptiques. — *a)* Epanchements des cardiaques et des brightiques. — Ces épanchements, plus mécaniques qu'inflammatoires, sont caractérisés par la présence de cellules endothéliales détachées de la paroi. Ces cellules sont groupées sous forme de placards à contour polycyclique, dus à la réunion de huit ou dix élé-

ments, reconnaissables à leurs noyaux, mais non à leurs limites, qui sont indistinctes ; souvent elles sont unies deux à deux, avec un étranglement au niveau de leur ligne d'union ; parfois la seconde paraît n'être qu'un bourgeonnement de la première ; quelques-unes enfin sont isolées. Le protoplasma se teinte uniformément par l'éosine ; le noyau par l'hématéine, mais sans élection bien nette.

Dans un épanchement récent, dans un hydrothorax pur, les placards endothéliaux sont tellement abondants qu'ils couvrent presque tout le champ du microscope.

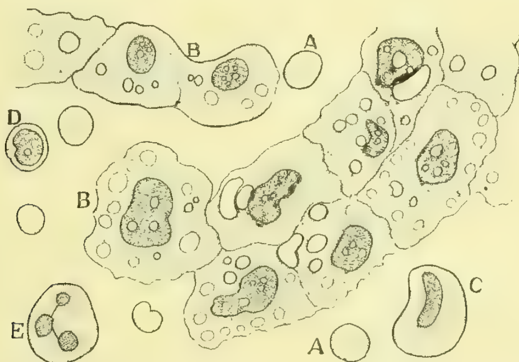


Fig. 124. — Epanchement pleural chez un cardiaque ; — A, Globules rouges ; — B, Cellules endothéliales soudées en placards ; — C, Cellule endothéliale isolée ; — D, Lymphocyte ; — E, Leucocyte polynucléaire.

Quand l'épanchement vieillit, en même temps que des lymphocytes font leur apparition, les placards diminuent de nombre, deviennent hydropiques, se flétrissent, se divisent ; on voit de gros éléments amorphes qui sont des cadavres de cellules endothéliales. Mais on les retrouve pendant très longtemps avec leurs caractères classiques ; Ravaut les a observés pendant trois mois chez un brightique.

Widal et Ravaut insistent sur l'importance diagnostique des placards endothéliaux, même peu nombreux ; on ne les observe jamais dans les pleurotuberculoses primitives à la période d'état.

Les congestions pulmonaires, les infarctus et les embolies pulmonaires qui surviennent chez les cardiaques, modifient les caractères cytoscopiques de l'épanchement pleural. Aux cellules endothéliales et aux lymphocytes se surajoutent des globules rouges et des leucocytes polynucléaires, d'autant plus nombreux que la congestion est plus intense ; dans certaines pleurésies consécutives à des infarctus,

on peut trouver jusqu'à 95 p. 100 de polynucléaires ; en même temps, lès cellules endothéliales s'altèrent très rapidement. Ainsi, la formule leucocytaire peut se modifier brusquement du jour au lendemain (Ravaut, Barjon et Cade)[1].

b) Épanchements des cancéreux. — La formule cytologique des épanchements pleuraux au cours des cancers pleuropulmonaires n'est pas constante.

1° Dans un certain nombre de cas, on a trouvé des cellules néoplasiques détachées ou issues des lymphatiques, qui en sont gorgés.

Fränkel a rencontré dans le liquide des pleurésies sarcomateuses des cellules remarquables par leurs énormes dimensions ; elles sont de 4 à 18 fois plus grosses qu'un leucocyte ; elles sont rondes ou en massue, et contiennent des vacuoles en plus ou moins grand nombre.

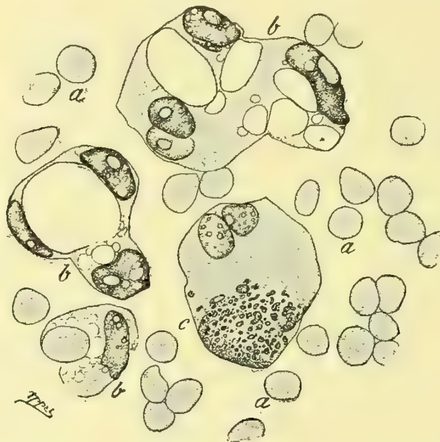


Fig. 125. — Pleurésie sarcomateuse. — *a*, Globules rouges ; — *b*, Grosses cellules sarcomateuses avec noyau énorme, nucléole volumineux et vacuoles claires ; — *c*, Cellule sarcomateuse avec noyau éclaté.

Schwalbe[2] attribue à la présence de ces éléments une valeur diagnostique.

Dans un cas de Widal et Ravaut, l'épanchement contenait aussi de nombreux placards endothéliaux, quelques lymphocytes, des globules rouges, et surtout d'abondantes cellules sarcomateuses, plus volumineuses que les cellules endothéliales ordinaires ; à l'état frais,

[1] Barjon et Cade. Formule cytologique spéciale des pleurésies par infarctus chez les cardiaques. *Soc. de biol.*, 22 juin 1901.

[2] Schwalbe. Zur Lehre von d. primären Lungen u. Brustfellsgeschwülsten. *Deut. med. Woch.*, n° 45, 1891.

ces éléments paraissaient remplis de granulations réfringentes, de vacuoles; coloré, leur protoplasma était comparable à une écumoire; leur noyau, très gros, était parfois en karyokinèse, ou formé de traînées filamenteuses enchevêtrées; quelques-unes de ces cellules contenaient des grains de glycogène, mais celui-ci n'était pas plus abondant que dans les cellules endothéliales ordinaires.

Dans un cas de pleurésie hémorragique par sarcome de la plèvre secondaire à un sarcome de l'ovaire, nous avons[1] trouvé une formule cytologique analogue. Les grandes cellules sarcomateuses examinées sans coloration, à l'état humide, entre lame et lamelle, apparaissent comme de grandes plaques arrondies ou ovales, très granuleuses, au milieu desquelles on distingue un ou deux noyaux plus clairs et non granuleux, pourvus d'un ou deux grands nucléoles; dans quelques-unes on aperçoit des corps en virgule ou en faucille, moins gros que le noyau, au nombre de un ou deux, inclus dans le protoplasma. Ces cellules sont immobiles. Colorées à l'hématéine-éosine, les grandes cellules se présentent sous des formes et des dimensions très variables : les unes sont rondes ou ovales, les autres sont irrégulières, munies de prolongements. Leurs dimensions varient : les unes sont à peu près de la grosseur d'un gros leucocyte mononucléaire et, par suite, assez difficiles à distinguer; les autres, beaucoup plus grosses, atteignent trois ou quatre fois le diamètre d'un gros mononucléaire.

Les unes sont isolées dans le liquide; beaucoup sont réunies en formant des plaques plus ou moins larges, de trois ou quatre cellules, ou même d'une vingtaine et occupant tout le champ du microscope. Le protoplasma se teinte par les mélanges colorants neutres; il ne contient pas de granulations colorées par le triacide. Il présente, dans un grand nombre de cellules, des inclusions irrégulières représentant soit des globules rouges, soit des globules blancs, ou des débris cellulaires dont quelques-uns, par leur aspect étrange, rappellent les parasites qu'on a décrits dans les cancers. En outre, il y a de nombreuses vacuoles, petites et multiples, ou volumineuses et uniques. Le noyau même peut présenter des vacuoles. Les noyaux

[1] M. Labbé, Armand-Delille et Aguinet. Cytodiagnostic de la pleurésie sarcomateuse. *Soc. anat.*, mai 1902.

sont en général très gros, ovalaires ou réniformes. Ils possèdent un, deux ou trois nucléoles, très gros et très apparents. Les noyaux sont uniques dans les petites, généralement multiples (2, 4 et plus) dans les grosses cellules. Quelques-uns de ces éléments, parmi les plus gros, sont en voie de dégénérescence.

Examinées après l'action des vapeurs d'iode, dans la lévulose, quelques-unes des grosses cellules se montrent infiltrées d'une façon diffuse, ou sous forme de granulations par du glycogène.

2° Dans d'autres cas, la formule de l'épanchement n'a rien de spécifique ; on ne trouve que des placards endothéliaux, des lymphocytes, des polynucléaires et une proportion plus ou moins considérable de globules rouges. Il en était ainsi dans une pleurésie consécutive à un sarcome du poumon, observée par Widal et Ravaut.

c) Épanchement des leucémiques. — Ehrlich distingue, chez ces malades, deux catégories d'épanchements :

1° Des épanchements provoqués par l'invasion accidentelle de bactéries pyogènes ; ceux-là ne renferment que des polynucléaires et pas du tout de lymphocytes ;

2° Des épanchements spontanés, mécaniques. Au cours de la leucémie myélogène, Strauss, Milchner, Ehrlich ont trouvé, dans le liquide pleural, les éléments caractéristiques du sang.

Dans un cas d'ascite leucémique, Milchner a trouvé dans le liquide un nombre de mastzellen proportionnellement plus considérable que le nombre de ces cellules dans le sang.

Sicard et Monod [1], dans un cas de leucémie myélogène, ont trouvé dans l'épanchement pleural des cellules très variées.

1° Les éléments cellulaires du sang : polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ; myélocytes éosinophiles, neutrophiles et basophiles ; hématies nucléées ; formes de transition ; tous ces éléments en proportion sensiblement la même que dans le sang de la circulation ;

2° Des lymphocytes en très petit nombre ;

3° De grandes cellules endothéliales, isolées ou soudées.

En conséquence, ils pensent que l'épanchement, dans ce cas, a une pathogénie mécanique.

[1] Sicard et Monod. Pleurésie au cours de la leucémie myélogène. *Soc. méd. des hôpitaux*, 7 déc. 1900.

Dans un cas de leucémie lymphatique, M. Labbé a eu l'occasion d'examiner le liquide d'un épanchement pleural. Ce liquide était hémorragique et contenait un très grand nombre de globules rouges mêlés à une assez forte proportion (1 pour 10 hématies) de lymphocytes ; pas de leucocytes polynucléaires, ni de placards endothéliaux : les cellules trouvées dans l'épanchement étaient identiques à celles du sang. Cependant on ne saurait ici conclure à un épanchement mécanique, car la formule rappelle assez bien celle de la pleurotuberculose ; et, en l'absence d'autopsie et d'inoculation du liquide pleural, il est impossible d'affirmer qu'il ne s'agissait point d'un épanchement tuberculeux.

Dans une pleurésie sérofibrineuse aseptique consécutive à un abcès du foie, Ravaut a trouvé une formule analogue aux précédentes : placards endothéliaux, lymphocytes, polynucléaires en assez grand nombre.

Pleurésies syphilitiques. — Dans un cas de pleurésie survenue au cours de la période secondaire de la syphilis, Widal et Ravaut ont trouvé de grandes cellules endothéliales isolées et soudées, quelques polynucléaires et de grands mononucléaires éosinophiles ; un second examen fait deux jours plus tard leur montra des cellules endothéliales (35 p. 100), des lymphocytes (22 p. 100), des grands mononucléaires éosinophiles (37 p. 100) et des grands mononucléaires neutrophiles (6 p. 100). La singularité de cette formule est un argument en faveur de la spécificité des pleurésies du stade roséolique,

Pleurésie rhumatismale. — Dans six cas de pleurésie survenue au cours du rhumatisme articulaire aigu, Castaigne et Rathery[1] ont eu des résultats discordants : dans un premier groupe de faits, il n'y avait guère que des polynucléaires ; les lymphocytes, les mononucléaires, les placards endothéliaux étaient très rares ; dans un second groupe, les cellules endothéliales prédominaient; à côté d'elles on voyait des polynucléaires, des mononucléaires, de nombreux globules rouges; le cas de Dopfer peut être classé dans ce groupe.

[1] Castaigne et Rathery. *Soc. de biologie*, 11 janv- 1902.

Ces deux formules distinctes correspondent peut-être à des pathogénies distinctes, certains épanchements étant dus à une congestion sous-pleurale, d'autres à une véritable inflammation pleurale [1].

Pleurésies diphtériques. — J. Courmont et F. Arloing [2] ont étudié les cellules des pleurésies produites expérimentalement chez le cobaye par l'inoculation de cultures ou de toxines diphtériques. On y trouve : une notable quantité de globules rouges ; quelques cellules endothéliales ; des leucocytes constitués en majorité par des mononucléaires. Widal et Ravaut ont fait des constatations expérimentales analogues.

Epanchements septiques. — *a*) Pleurésies pneumococciques. — Ces pleurésies sont caractérisées essentiellement par la présence de leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles, dont le nombre absolu et la proportion relative sont en rapport avec la richesse microbienne de l'exsudat.

Leur formule histologique est en rapport avec l'évolution symptomatique.

Au début, on trouve des cellules endothéliales en placards, des leucocytes polynucléaires et des globules sanguins.

Quand l'épanchement augmente et devient cliniquement appréciable, on trouve de nombreux polynucléaires et des cellules endothéliales. On observe en même temps, dans l'exsudat, des phénomènes de cytolyse ou de phagocytose. Les cellules se conservent d'autant plus mal que l'exsudat est plus septique ; les cellules endothéliales s'altèrent et s'isolent, les polynucléaires se déforment. La phagocytose est effectuée : à l'égard des microbes vivants, par les leucocytes polynucléaires ; à l'égard des microbes et des polynucléaires altérés eux-mêmes par les cellules endothéliales qui se transforment en macrophages.

Plus tard, si la pleurésie tend vers la guérison, les polynucléaires disparaissent et quelques lymphocytes se montrent. Si la pleurésie tend au contraire vers la purulence, les polynucléaires affluent de

[1] Jarvis. *Contribution à l'étude du rhumatisme pleural.* Thèse de Paris, 1902.
[2] J. Courmont et F. Arloing. *Soc. de biol.*, 12 janv. 1901.

plus en plus et se transforment en globules de pus ; leur noyau se fragmente, se met en boule, de sorte qu'on pourrait confondre ces leucocytes et ces lymphocytes, si l'on n'avait recours au triacide d'Ehrlich qui montre des granulations neutrophiles tassées ou éparpillées autour du noyau. D'autres leucocytes polynucléaires subissent une destruction différente que nous avons décrite plus haut sous le nom de pycnose. Le noyau des cellules endothéliales subit une fonte rapide.

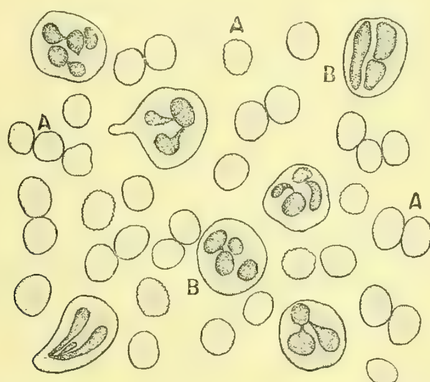


Fig. 126. — Pleurésie pneumococcique. — A, Globules rouges ; — B, Leucocytes polynucléaires.

b) Pleurésies streptococciques. — L'exsudat de ces pleurésies contient des cellules endothéliales, pour la plupart isolées, et de très nombreux polynucléaires. Ceux-ci augmentent de nombre très rapidement et deviennent presque les seules cellules de l'épanchement, lorsque le liquide sérofibrineux devient purulent.

c) Pleurésies eberthiennes. — Les pleurésies éberthiennes du début de la dothiénenterie (pleurotyphus) n'ont pas été étudiées au point de vue cytoscopique. Les pleurésies éberthiennes qui apparaissent au déclin ou à la convalescence de la dothiénentérie sont sérofibrineuses, hémorragiques ou purulentes. Sérofibrineuses, elles contiennent cependant toujours un assez grand nombre de globules rouges ; on y rencontre quelques polynucléaires, des lymphocytes parfois assez nombreux, et constamment de grandes cellules endothéliales soudées. Dans un cas, suivi de guérison, et négatif au point de vue de la tuberculose, Widal et Ravaut ont trouvé une forte proportion de leucocytes polynucléaires éosinophiles (23 p. 100)

associés à des lymphocytes, 66,6, et à des mononucléaires et cellules endothéliales, 10,4.

CYTODIAGNOSTIC DES ÉPANCHEMENTS PÉRITONÉAUX ET ARTICULAIRES. — CYTODIAGNOSTIC DES HYDROCÈLES

L'étude cytologique du liquide péritonéal et du liquide articulaire est loin de donner des renseignements aussi précis que celle du liquide pleural ; celle du liquide épanché dans la vaginale a plus de valeur au point de vue séméiotique, comme l'ont montré Widal et Ravaut, Tuffier et Milian ; les résultats sont pour ainsi dire calqués sur ceux que donne le cytodiagnostic des épanchements pleuraux : lymphocytose dans les hydrocèles tuberculeuses, placards endothéliaux dans les hydrocèles essentielles, polynucléose dans les vaginalites qui accompagnent les orchites infectieuses.

ETUDE CYTOLOGIQUE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

A. Widal et Ravaut, en collaboration avec Sicard, ont étendu leurs recherches à la cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours des affections méningées aiguës et chroniques ; leurs recherches, celles de R. Monod, de Babinski et Nageotte, de Joffroy, de Dupré et Monod, ont montré tout l'intérêt du cytodiagnostic pour le diagnostic des affections nerveuses.

Technique. — L'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien est en général plus simple que celle des liquides pleuraux ; il suffit de recueillir 3 cent. cubes par ponction lombaire et de centrifuger. Widal, Sicard et Ravaut insistent particulièrement sur la nécessité de décanter le liquide en renversant le tube, de laisser écouler tout le liquide, puis le tube effilé étant toujours maintenu renversé, d'aller avec une pipette capillaire rechercher le culot.

A l'état normal, le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire sur le vivant ne contient que peu ou pas d'éléments cellulaires.

A l'état pathologique, les éléments varient de nature avec la cause de la réaction méningée.

Dans la méningite tuberculeuse, l'examen cytologique révèle dans tous les cas la présence de lymphocytes, mêlés quelquefois à des polynucléaires et à des cellules endothéliales ; dans quelques cas exceptionnels, les polynucléaires sont relativement nombreux, sans que leur présence d'après Widal, Sicard et Ravaut, soit en rapport, comme pour les pleurésies, avec le fait que la ponction a été pratiquée au début de la maladie.

Au cours des autres variétés de méningites aiguës, on constate à la période d'état, dans le liquide céphalo-rachidien, la présence de polynucléaires en plus ou moins grand nombre ; lorsque les méningites évoluent vers la guérison, les polynucléaires diminuent de nombre et les lymphocytes apparaissent alors petit à petit dans le liquide céphalo-rachidien.

Dans les affections nerveuses, la présence d'éléments cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien a une haute valeur, car elle est l'indice d'une affection organique du système nerveux, avec participation des méninges à la réaction inflammatoire.

Au cours de la paralysie générale et du tabes, la présence de lymphocytes dans le liquide céphalo-rachidien est constante et semble être un signe précoce ; il en est de même dans les méningo-myélites dues à la syphilis, mais la réaction n'appartient pas exclusivement à la syphilis, et nous voyons, par exemple, l'intoxication alcoolique, l'infection qui produit le zona, déterminer aussi, dans les cas où les méninges entrent en réaction, une lymphocytose.

Au contraire, dans les névroses, dans les névrites périphériques, dans les tumeurs cérébrales qui ne touchent pas à la corticalité du cerveau ou à la surface de la moelle, la réaction méningée ne se produit pas et la lymphocytose fait défaut.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

LE SANG TOTAL

DEUXIÈME PARTIE

ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

TROISIÈME PARTIE

LE GLOBULE ROUGE

QUATRIÈME PARTIE

LE GLOBULE BLANC

CINQUIÈME PARTIE

HÉMATOBLASTES

SIXIÈME PARTIE

SÉRUM

SEPTIÈME PARTIE

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

TABLE ALPHABÉTIQUE

I

T

Saint-Brieuc. — Typographie F. Guyon, rue St-Gilles.

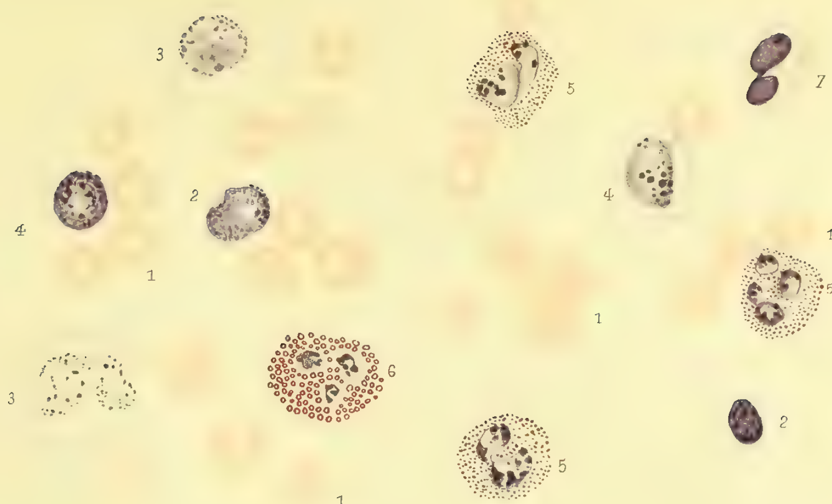
Planche I.

Sang normal (*coloration au triacide d'Ehrlich.*)

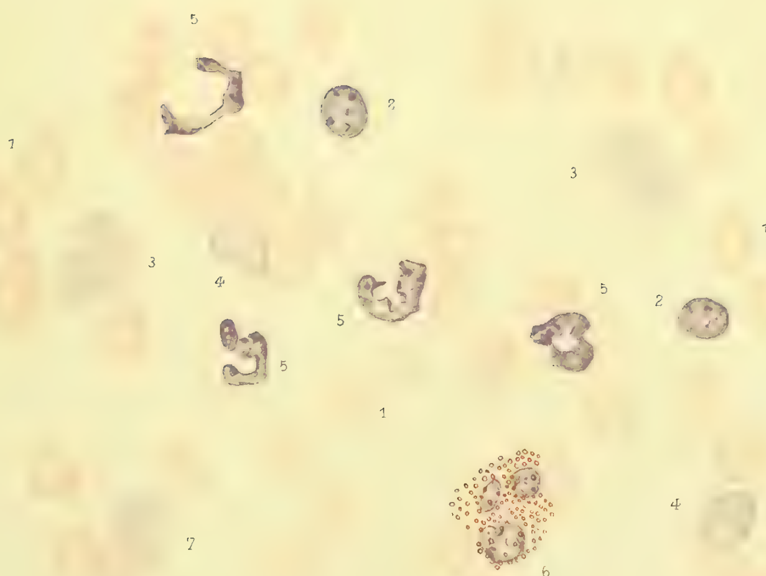
1. Globules rouges ; 2. Lymphocytes ; 3. Gros leucocyte mononucléaire ; **4. Leucocyte** mononucléaire moyen ; 5. **Leucocyte polynucléaire** à **granulations neutrophiles ; 6. Leucocyte** polynucléaire à **granulations** acidophiles ; Mastzelle.

Sang normal (*coloration à l'hématéine-éosine.*)

1. Globules rouges ; 2. Lymphocytes ; 3. Gros leucocyte mononucléaire ; **4. Leucocyte** mononucléaire moyen ; 5. Leucocyte polynucléaire ; **6. Leucocyte polynucléaire** à **granulations** acidophiles ; 7. Mastzelle.



Sang normal *(Coloration au triacide de Ehrlich).*



Sang normal *(Coloration à l'hématéine-éosine).*

G. Steinheil, Editeur

Imp. Monrocq. Paris

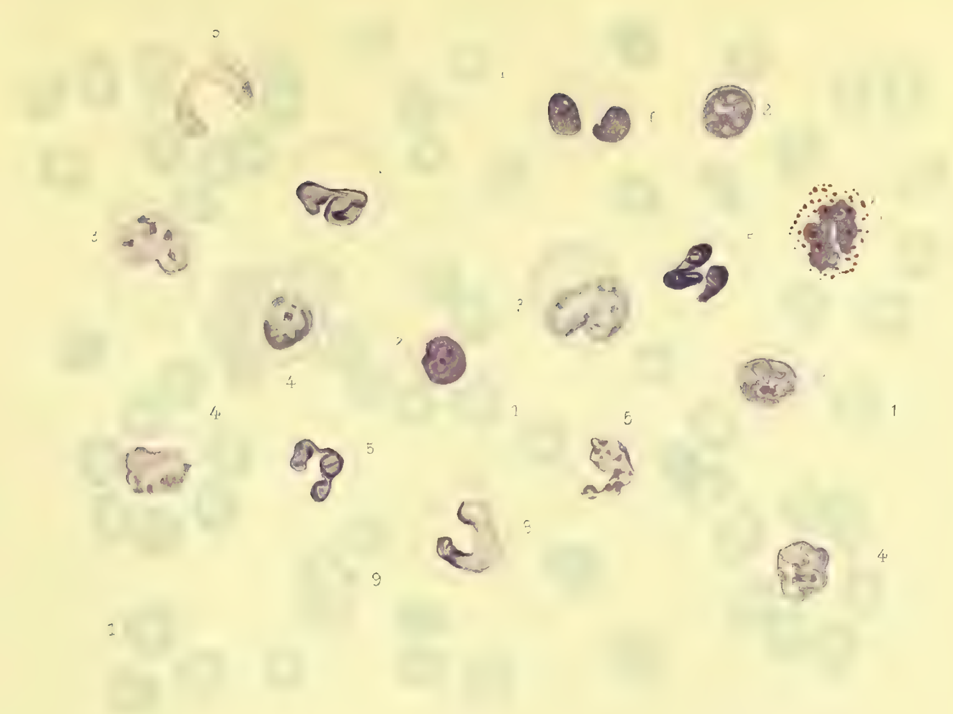
Planche II.

Sang normal (*coloration au bleu de Unna.*)

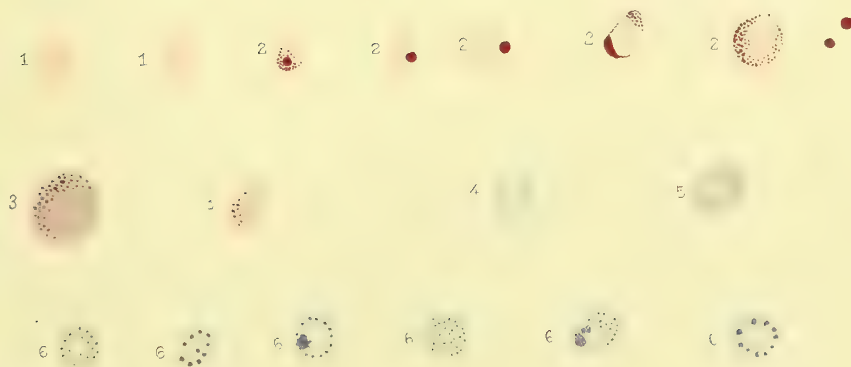
1. Globules rouges ; Lymphocytes ; 3. Gros leucocyte mononucléaire ; 4. Leucocyte mononucléaire moyen ; 5. Leucocyte polynucléaire ; 6. Leucocyte polynucléaire à granulations acidophiles ; 7. Mastzelle ; 8. Forme de transition ; 9. Plaquette sanguine.

Dégénérescence des globules rouges.

1. Hématie normale (hématéine-éosine) ; 2. Corps internes hémoglobinémiques ; 3. Hématie polychromatophile (hématéine-éosine) ; 4. Hématie normale (thionine) ; 5. Hématie polychromatophile (thionine) ; 6. Hématie à granulations basophiles (thionine).



Sang normal *(Coloration au bleu de Unna).*



Dégénérescence des globules rouges.

G. Steinheil, Éditeur.

Planche III.

Dégénérescence des globules rouges.

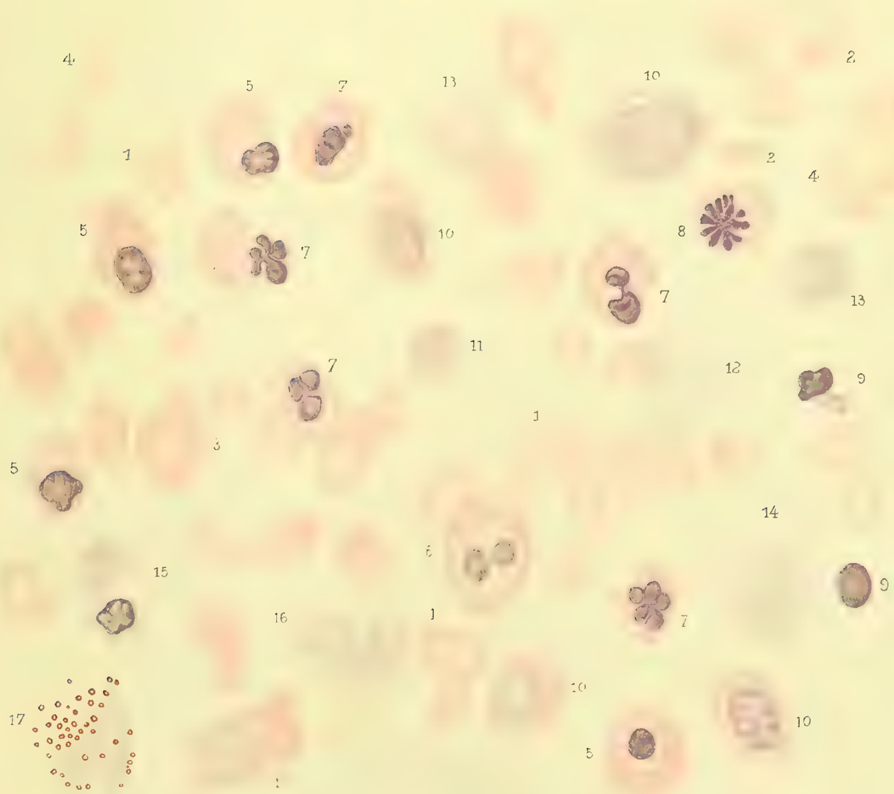
1. Hématies normales ; 2. Microcytes ; 3. Macrocytes ; 4. Hématies pauvres en hémoglobine ; 5. Diverses variétés de poïkilocytes.

Anémie pernicieuse progressive (*hématéine-éosine.*)

1. Hématies décolorées ; 2. Microcytes ; 3. Macrocytes ; 4. Poïkilocytes ; 5. Normoblastes à noyau régulier ; 6. Normoblastes à noyau bilobé ; 7. Normoblastes à noyau irrégulier ; 8. Normoblastes en karyokinèse ; 9. Noyau d'hématie nucléée expulsé ; 10. Mégaloblastes ; 11. Lymphocytes ; 12. Gros leucocyte mononucléaire ; 13. Leucocyte mononucléaire moyen ; 14. Leucocyte polynucléaire à noyau très divisé ; 15. Leucocyte polynucléaire à protoplasma chargé d'hémoglobine ; 16. Forme intermédiaire ; 17. Leucocyte polynucléaire à granulations acidophiles rares.



Dégénérescence des globules rouges.



Anémie pernicieuse progressive *(hématéine-éosine)*.

C. Steinheil Editeur

Imp. Monrocq Paris

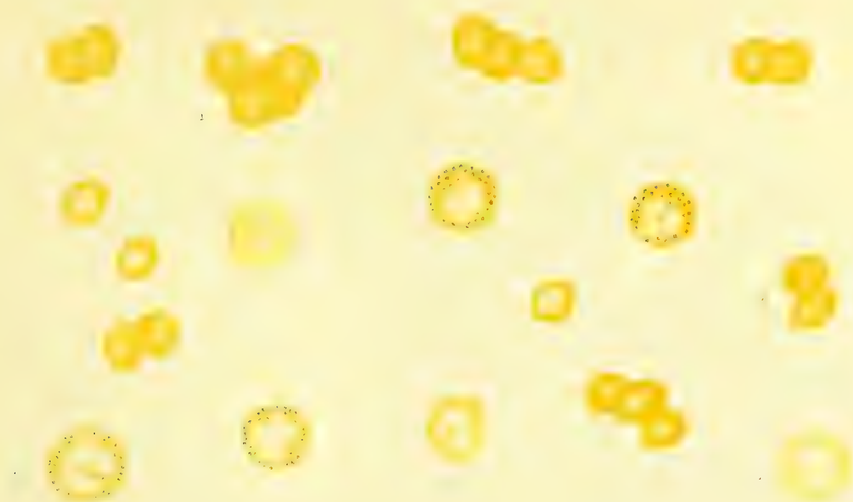
Planche IV.

Sang coloré par les vapeurs d'iode.

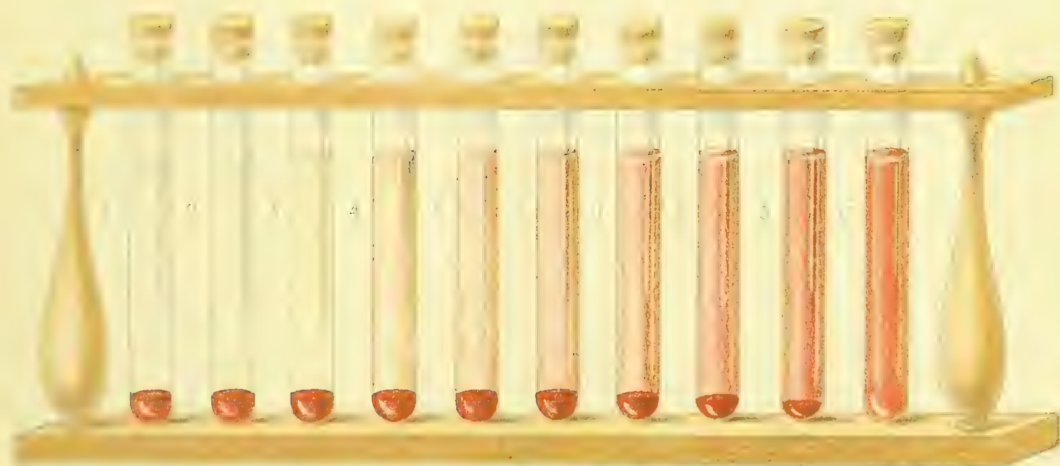
1. Hématies ; 2. Leucocyte polynucléaire à granulations iodophiles ; 3. Leucocyte polynucléaire à granulations iodophiles à peine visibles ; 4. Leucocyte polynucléaire dépourvu de granulations.

Mesure de la résistance globulaire.

1, 2. Pas d'hémolyse ; 3. Début d'hémolyse, résistance minima ; 4, 5, 6, 7, 8, 9. Hémolyse progressive ; 10. Hémolyse totale, résistance maxima.



Sang coloré par les vapeurs d'iode.



Mesure de la résistance globulaire

G. Steinheil, Éditeur.

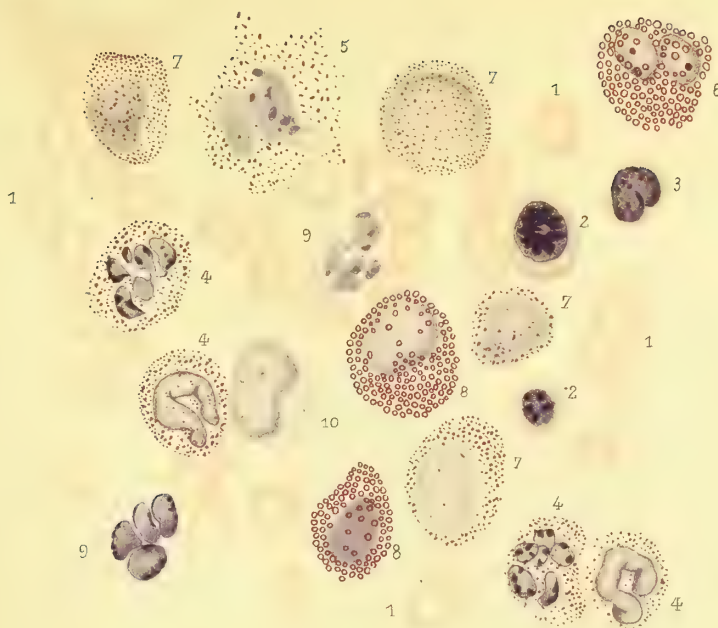
Planche V.

Leucémie myéloïde (*triacide.*)

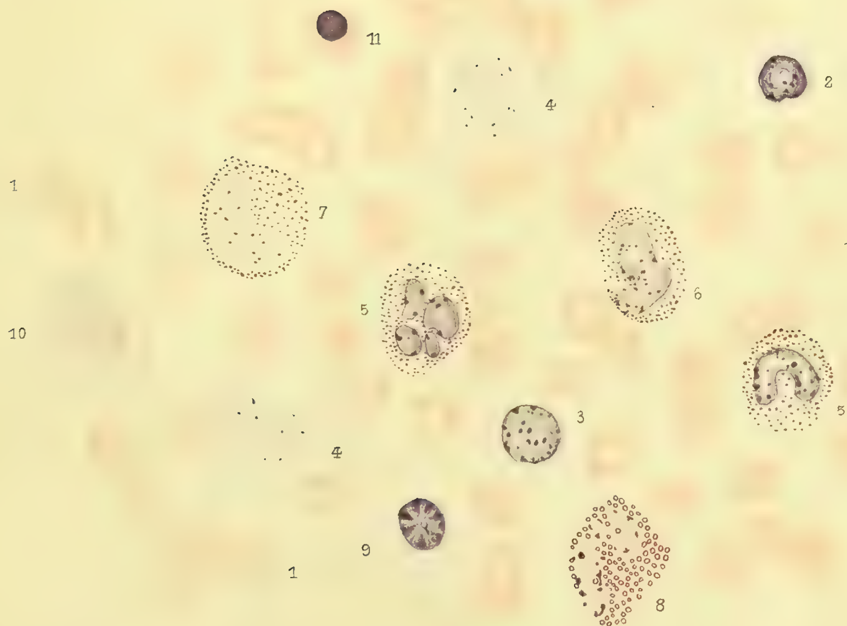
1. Hématies; 2. Hématies nucléées ; 3. Lymphocyte ; 4. Leucocyte polynucléaire à granulations neutrophiles ; 5. Leucocyte polynucléaire en dégénérescence ; 6. Leucocyte polynucléaire à granulations acidophiles ; 7. Leucocyte mononucléaire à granulations neutrophiles ; 8. Leucocyte mononucléaire à granulations acidophiles ; 9. Mastzelle ; 10. Gros leucocyte mononucléaire à protoplasma basophile.

Variole (*triacide.*)

1. Hématies ; 2. Lymphocyte ; 3. Leucocyte mononucléaire moyen ; 4. Gros leucocyte mononucléaire ordinaire ; 5. Leucocyte polynucléaire à granulations neutrophiles ; 6. Formes de transition ; 7. Leucocyte mononucléaire à granulations neutrophiles (myélocyte) ; 8. Leucocyte polynucléaire à granulations acidophiles ; 9. Plasmazelle ; 10. Cellule d'irritation de Türck, gros leucocyte mononucléaire à protoplasma basophile ; 11. Hématie nucléée.



Leucémie myéloïde *(Triacide).*



Variole *(Triacide).*

G. Steinheil, Éditeur. Imp Monrocq_Paris.

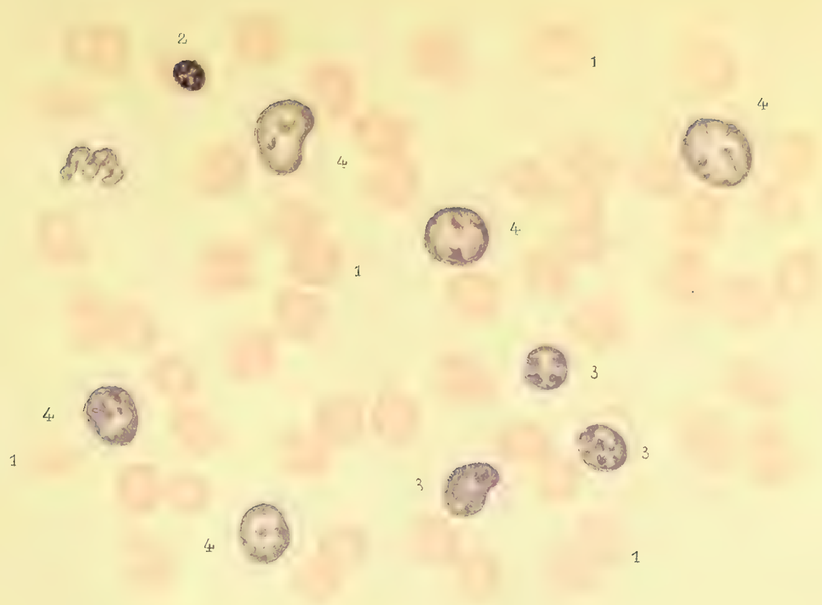
PLANCHE VI.

Leucémie lymphoïde (*hématéine-éosine.*)

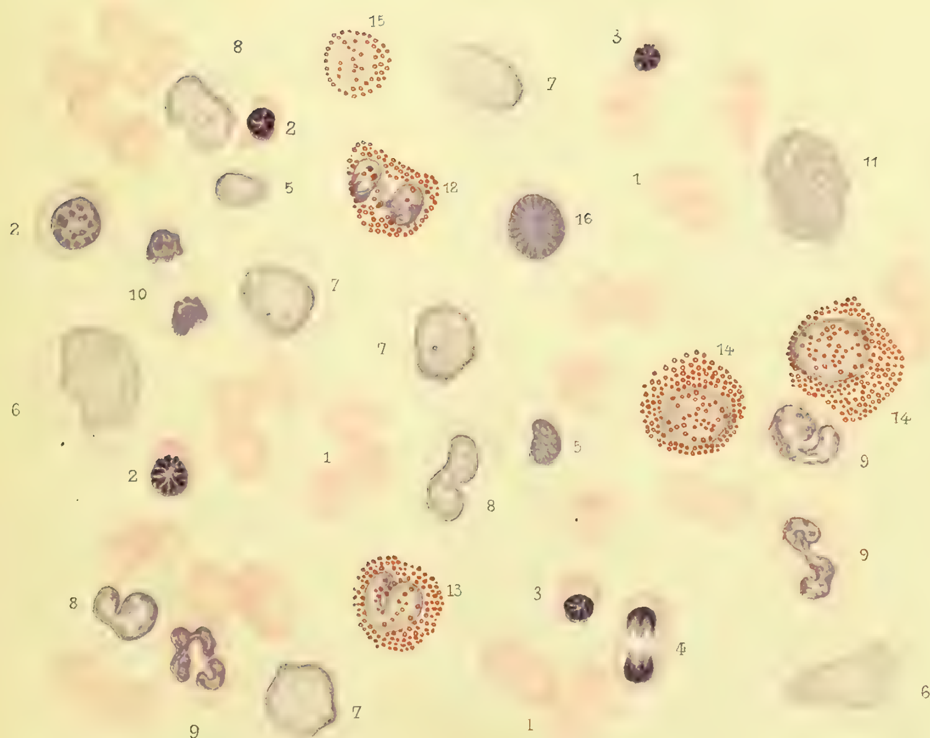
1. Hématies ; 2. Hématie nucléée (normoblaste) ; 3. Lymphocyte ; 4. Leucocyte mononucléaire moyen ; 5. Leucocyte polynucléaire.

Leucémie myéloïde (*hématéine-éosine.*)

1. Hématies ; 2. Normoblastes ; 3. Microblastes ; 4. Hématie nucléée en karyokinèse ; 5. Lymphocyte ; 6. Gros leucocyte mononucléaire (myélocytes neutrophiles probables) ; 7. Leucocyte mononucléaire ; 8. Formes de transition ; 9. Leucocyte polynucléaire ; 10. Leucocyte en karyokinèse ; 11. Gros leucocyte mononucléaire (myélocyte probable) en karyolyse ; 12. Leucocyte polynucléaire à granulations acidophiles ; 13. Formes de transition ; 14. Gros myélocyte à granulations acidophiles ; 15. Petit myélocyte acidophile ; 16. Mégaloblaste.



Leucémie lymphoïde *(hématéine-éosine)*



Leucémie myéloïde *(hématéine-éosine)*.

G. Steinheil, Éditeur

Imp. Monrocq _ Paris

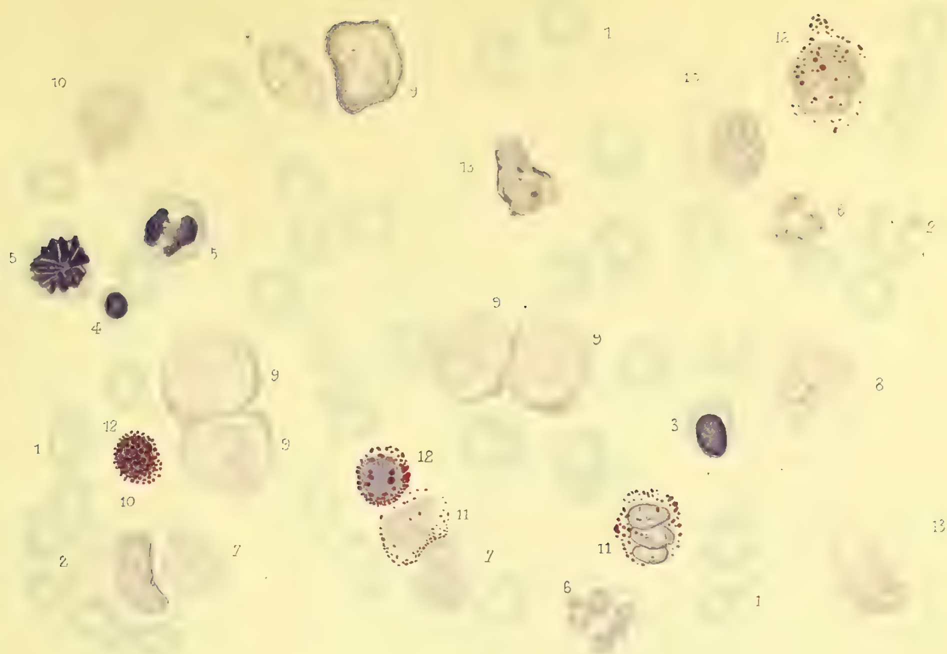
Planche VII.

Leucémie myéloïde (*bleu de Unna.*)

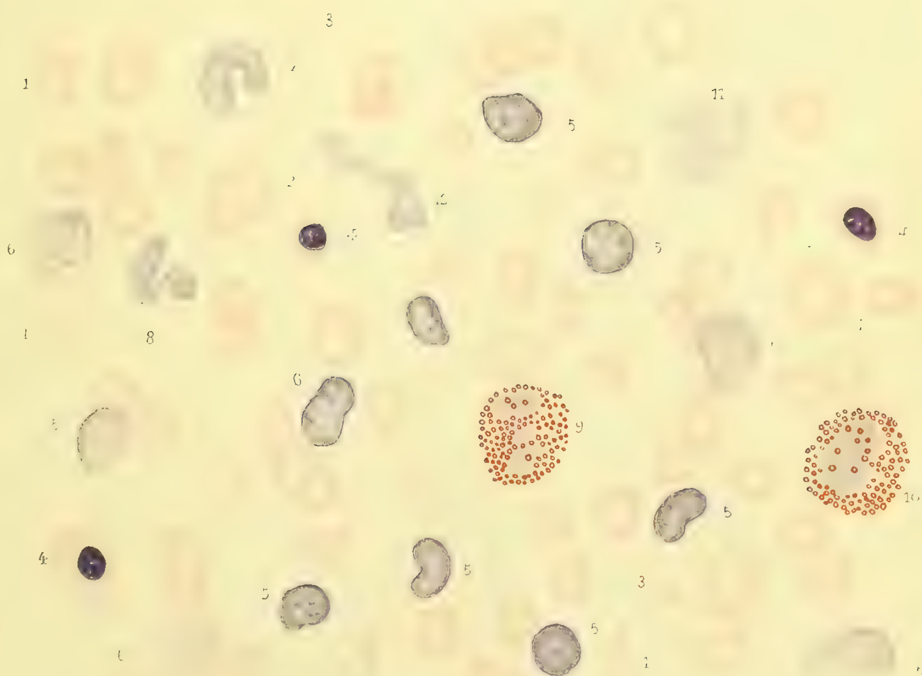
1. Hématie ; 2. Plaquette sanguine ; 3. Normoblaste ; 4. Microblaste ; 5. Hématie nucléée en karyokinèse ; 6. Leucocyte polynucléaire ; 7. Forme intermédiaire ; 8. Gros leucocyte mononucléaire ; 9. Gros leucocyte mononucléaire à protoplasma basophile (myélocytes à granulations neutrophiles probables) ; 10. Leucocyte mononucléaire à granulations neutrophiles ; 11. Leucocyte polynucléaire à granulations basophiles (mastzelle) ; 12. Mastzelle mononucléée ; 13. Leucocyte en voie de destruction.

Anémie pseudoleucémique infantile (*hématéine-éosine.*)

1. Hématie ; 2. Macrocyte ; 3. Macrocyte ; 4. Normoblaste ; 5. Lymphocyte : 6. Leucocyte mononucléaire moyen ; 7. Forme de transition ; 8. Leucocyte polynucléaire neutrophile ; 9. Leucocyte polynucléaire à granulations acidophiles ; 10. Leucocyte mononucléaire à granulations acidophiles (myélocyte) ; 11. Leucocyte mononucléaire en dégénérescence, réduit au noyau ; 12. Leucocyte polynucléaire en dégénérescence.



Leucémie myéloïde (*bleu de Unna*)



Anémie pseudoleucémique infantile (*hématéine-éosine*).

Steinheil Éditeur — Imp. Monrocq Paris

Planche VIII.

Sérums bilieux *(réaction de Gmelin dans le sérum.)*

1. Sérum normal ; 2. Réaction de Gmelin très atténuée (anneau bleu) ; 3. Réaction positive ; 4. Réaction forte.

Sérums.

1. Sérum bileux ; 2. Sérum opalescent ; 3. Sérum normal ; 4. Sérum laqué.



Sérums bilieux.

University of Leeds Medical and Dental Library
DATE DUE FOR RETURN

-6. OCT. 1982

UPS/4442/5/82